

Aus der Fachrichtung 4.13-Radiologie  
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie  
Fachbereich 4 (Klinische Medizin)  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

## **Hirnplastizität bei Patienten mit kompletter Achromatopsie**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

**der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2012

vorgelegt von: Maria Politi  
geb. am: 28.08.1976, in Volos, Griechenland

## Inhaltsverzeichnis

### 1. Abstrakt

|                            |   |
|----------------------------|---|
| 1.1. Abstract english..... | 4 |
| 1.2 Zusammenfassung.....   | 7 |

### 2. Einleitung.....10

|   |    |
|---|----|
| 2.1. Das visuelle System.....                                 | 10 |
| 2.1.1. Aufbau der Retina, Zapfen und Stäbchen.....            | 10 |
| 2.1.2. Die Sehbahn.....                                       | 11 |
| 2.1.3. Visueller Kortex und Farbenverarbeitung.....           | 12 |
| 2.2. Achromatopsie.....                                       | 15 |
| 2.2.1. Was ist Farbwahrnehmung? .....                         | 15 |
| 2.2.2. Farbsehen.....   | 16 |
| 2.2.3. Krankheitsbild.....                                    | 17 |
| 2.2.4. Mutationen der Achromatopsie.....                      | 18 |
| 2.2.5. Weitere nicht-visuelle Fotorezeptoren.....             | 19 |
| 2.3. Funktionelle MR-Bildgebung.....                          | 20 |
| 2.3.1. Biophysikalische Grundlagen.....                       | 21 |
| 2.3.2. Verhältnis von neuronaler Aktivität und Blutfluss..... | 21 |
| 2.3.3. Das Bold-Signal.....                                   | 22 |
| 2.3.4. Echo-planar-imaging (EPI).....                         | 23 |
| 2.3.5. Durchführung der fMRT.....                             | 24 |
| 2.3.6. Datenvorverarbeitung und statistische Analyse.....     | 24 |
| 2.4. Voxel-basierte Morphometrie.....                         | 27 |
| 2.5. Farbsignifikanz und Zielsetzung der Arbeit .....         | 28 |

### 3. Patienten und Methoden.....30

|   |    |
|---|----|
| 3.1. Patientenkollektiv.....                                      | 30 |
| 3.2. Kontrollgruppe.....  | 30 |
| 3.3. Visuelle Stimuli.....  | 31 |
| 3.4. MRT-Messungen .....  | 32 |
| 3.5. Vorverarbeitung von fMRT-Daten und statistische Analyse..... | 33 |

|   |               |
|---|---------------|
| <b>4. Ergebnisse.....</b>                                   | <b>35</b>     |
| 4.1. Ergebnisse der fMRT.....                               | 35            |
| 4.2. Ergebnisse der Voxel-basierten Morphometrie (VBM)..... | 45            |
| <br><b>5. Diskussion und Schlussfolgerung.....</b>          | <br><b>52</b> |
| 5.1. fMRT.....  | 52            |
| 5.2. Voxel-basierte Morphometrie (VBM).....                 | 60            |
| 5.3. Schlussfolgerung.....                                  | 63            |
| <br><b>6. Literaturverzeichnis.....</b>                     | <br><b>64</b> |
| <b>7. Abkürzungen.....</b>                                  | <b>74</b>     |
| <b>8. Publikationsliste.....</b>                            | <b>75</b>     |
| <b>9. Danksagung.....</b>                                   | <b>81</b>     |
| <b>10. Lebenslauf.....</b>                                  | <b>82</b>     |

## **Brain plasticity in patients with complete achromatopsia**

### **1.1 Abstract (English)**

#### **Objective**

Complete achromatopsia is a rare congenital disease with a prevalence of 1 to 30.000. The patients are deprived from cones cells. The purpose of this study was to determine how the cortex in patients with complete achromatopsia reorganizes and which regions of the brain are directly or indirectly affected by the lack of input from cones cells.

#### **Patients and methods**

Thirteen patients with a congenital achommatopsia (8 female, 5 male, range: 20-49 years old, middle age: 34 years old) and 13 healthy controls ordered as matched pairs by gender and age, participated in this study.

In order to answer these questions, we performed functional Magnetic-resonance-imaging (fMRI) and Voxel- based morphometry (VBM).

The MRI measurments were performed on a 1.5-T Magnetom Sonata (Siemens, Erlangen, Germany). For the fMRI for visual stimuli we used illuminated coloured and achromatic panels. Three conditions were defined: (1) randomly colored , as well as random gray panels with either (2) high contrast or (3) low contrast. All conditions had the same mean intensity. The conditions were presented in time blocks of 30 s and each repeated 10 times.

For the Voxel-based morphometry we used a 3D-MP-RAGE sequence.

Statistical analysis was carried out with Statistical Parametric Mapping SPM 5

#### **Results:**

##### **fMRI results**

##### **1. Colored stimuli compared uncolored Stimuli in the control group:**

We were able to identify the color preception areas in the control group and in particular V4v.

##### **2.Colored stimuli compared to uncolored stimuli in patients with achromatopsia:**

In patients with complete achromatopsie, no clusters of activation were seen after comparing colored to achromatic Stimuli, because the patients were unable to recognise colours.

3. Colored stimuli compared to uncoloured stimuli: a comparison of the two groups.

After comparing colored to uncoloured stimuli between the control group and patients with achromatopsy, we revealed clusters of activation in the color perception areas.

4. Comparing high contrast achromatic stimuli to low contrast achromatic stimuli in the control group.

After comparing high contrast achromatic stimuli to low contrast achromatic stimuli we observed activation of the primary visual cortex and of the limbic system.

5. Comparing high contrast achromatic stimuli to low contrast achromatic stimuli in the patient's collective.

We observed activation in the area V1 of the primary visual cortex and in the area that lies anterior to V4 the V4v. V4v is the color perception area in people with normal color vision. Therefore we were able to reveal a cortical reorganisation in patients with achromatopsy. Furthermore, MT+ was activated which is an area with primary Stäbchen-input. Finally we observed activities clusters in the precuneus. The precuneus belongs to the associative cortices which is a widely distributed network sharing connections with other cortical and subcortical regions in order to permit the brain to integrate both external and self-generated information.

6. Colored stimuli compared to achromatic stimuli in the control group compared to patients:

Comparing high contrast to low contrast stimuli revealed clusters of activation in the left parahippocampal gyrus in the control group. This could be due to higher attention demands in people with normal colored vision.

7. Comparing high to low contrast stimuli in patients with achromatopsia compared to the control group:

On the other hand, the location of the activation patterns elicited by contrast (high contrast compared to low contrast) in patients with achromatopsia compared to controls corresponded to color related areas. Patients showed, among other, areas of activation in gyrus fusiformis (V4v), that is a color computing area.

8. Combining the activation induced by contrast (high contrast-low contrast stimuli) in both groups:

Contrast revealed by the control group, activation areas in the primary visual cortex, whereas the activation areas in the patients were located more ventral, including V4v as well as the LOC (lateral occipital cortex). The LOC is responsible for the contrast-invariance in our environment. This means, that by changes in lighting conditions or in the point of view, we are still able to recognise the environment as the same

### Voxel-basierte Morphometry results:

There was a statistically significant ( $p < 0,001$ ) reduction of the grey matter in patients with achromatopsia compared to the control group in the fusiform gyrus. Fusiform gyrus is implicated with the recognition of colors. Surprisingly, there was also seen in patients with achromatopsia, a reduction of the grey matter of the limbic system (hippocampus and amygdalae).

### Discussion and conclusion

In this fMRI study we showed a functional reorganization of the visual cortex in patients with achromatopsia. The fusiform gyrus that is responsible in people with trichromatic vision for the color perception was activated in patients with achromatopsia by changes in color contrast. Furthermore, contrast changes activated in patients the lateral occipital cortex (LOC). The LOC is involved in the contrast-invariance in our environment. It helps us in different lighting conditions or changes in the point of view, to recognise the environment as the same. The activation of LOC suggests that in patients with achromatopsia this area is more used in the processing of the visual input, as patients with achromatopsia are forced to extract more information by contrast, compared to people with normal color vision.

With voxel-based-morphometry, as expected, we found a reduction of the gray matter regarding the color related areas (V4v). Surprisingly there was a gray matter reduction in patients in the limbic system, in hippocampus and both the amygdala, which are association centres. Amygdalae in particular are strongly implicated in emotional regulation. We demonstrated the importance of cone input for the amygdala. It is tempting to say that the relationship between grey matter density in amygdala and retinal colour perception described here demonstrates the importance of colours on the emotional brain.

## **1.2. Zusammenfassung**

### **Ziel der Studie**

Die komplette Achromatopsie ist eine seltene kongenitale Augenerkrankung mit einer Prävalenz von 1 zu 30.000. Bei den Patienten fehlen die Zapfen in der Retina. Vollständig farbenblinde Patienten (Achromatopsie), denen alle oder die meisten Farbinformationen von den Zapfen fehlen, bieten eine einzigartige Möglichkeit zur Untersuchung des Kortex-Bereiches, der für die Verarbeitung der Farbwahrnehmungen zuständig ist; in diesem Zusammenhang interessiert auch die Frage, wie sich die Sehrinde in Reaktion auf farblose visuelle Wahrnehmungen reorganisiert. Ziel dieser Studie war herauszufinden, ob bei Patienten mit kompletter Achromatopsie eine Plastizität des Gehirns besteht und welche Hirnbereiche direkt oder indirekt durch die Farbeindrücke beeinflusst werden.

### **Patienten und Methoden**

Es sind 13 Patienten mit kompletter Achromatopsie (8 Frauen, 5 Männer) und 13 Probanden von gleichen Geschlecht und Alter (Match-Pair Analyse) mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und Voxel-basierte Morphometrie (VBM) untersucht worden.

Die MRT Untersuchungen wurden mit einem mit einem 1,5-T Magnetom Sonata (Siemens, Erlangen) durchgeführt. Wir benutzten als optische Stimuli für die fMRT eine Tafel, in dem sich chromatische und achromatische Blöcke abwechselten. Die Mosaikwechselten sekundlich den Farbkontrast. Es wurden drei Bedingungszustände definiert: 1. wahllos eingefärbte Blöcke, 2. kontrastreiche Blöcke und 3. kontrastarme Blöcke. In dem kontrastarmen Bedingungszustand war nur die Helligkeitsverteilung um denselben Mittelwert herum reduziert, aber nicht die Helligkeit der Tafel selbst. Für die Voxel-basierte Morphometrie und zur 3D-Rekonstruktion wurde eine T1-gewichtete 3D-MP-RAGE Messung durchgeführt.

Die statistische Analyse wurde mit Statistical Parametric Mapping SPM 5 durchgeführt.

### **Ergebnisse**

#### **fMRT Ergebnisse**

1. Farbige Stimuli im Vergleich zu achromatischen Stimuli in der Kontrollgruppe:

Bei dem Vergleich konnten wir die für die Farbverarbeitung zuständigen Areale bestimmen.

## 2. Farbige Stimuli im Vergleich zu achromatischen Stimuli im Patientenkollektiv:

Wie erwartet, zeigte dieser Vergleich keine Aktivierungs-Cluster als Zeichen, dass die Patienten keine Farben erkennen können.

## 3. Farbige Stimuli im Vergleich zu achromatischen Stimuli: ein Vergleich der beiden Gruppen.

Nach dem Vergleich farbiger mit farblosen Stimuli zwischen den beiden Gruppen stellen wir Aktivierungs-Cluster in den Farbwahrnehmungsarealen fest.

## 4. Vergleich kontrastreiche > kontrastarme Stimuli bei den Probanden.

Der Vergleich zwischen kontrastreichen und kontrastarmen Stimuli zeigte Aktivierungs-cluster im primären visuellen Kortex. Zusätzlich gab es eine teilaktivierung des limbischen Systems.

## 5. Vergleich kontrastreiche > kontrastarme Stimuli bei den Patienten mit Achromatopsie.

Wir beobachten eine Aktivierung im Areal V1, sowie unmittelbar anterior zu V4, V4v, welche Farbkodierungsbereiche sind. Somit könnten wir einer kortikalen Reorganization bei den farbenblinden Patienten zeigen. Außerdem war MT+ aktiviert ein Bereich mit vorwiegend Stäbchen-input. Schließlich beobachten wir eine Aktivierung im Precuneus. Der Precuneus bildet ein Netzwerk dass Verbindungen mit anderen kortikalen und subkortikalen Regionen teilt, um das Gehirn sowohl externe als auch selbst-generierter Informationen zu verarbeiten.

## 6. Kontrastreiche verglichen mit kontrastarmen achromatischen Stimuli bei den Probanden im Vergleich zu den Patienten:

Dieser Vergleich zeigte eine Aktivierung im Gyrus parahippocampalis, am ehesten durch den gesteigerten Aufmerksamkeitsbedarf bei den Probanden zu erklären.

## 7. Vergleich kontrastreiche mit kontrastarmen Stimuli bei den Patienten mit Achromatopsie im Vergleich zur Kontrollgruppe:

Die Kontrasterkennung bei den Patienten im Vergleich zu den Probanden aktivierte eine ausgeprägtes Netzwerk des Gehirns, unter anderem mit Beteiligung des Gyrus fusiformis, welcher hauptsächlich für die Farberkennung verantwortlich ist.

## 8 Kombination der beim Kontrast induzierte Aktivierung (kontrastreiche > kontrastarme Stimuli )in beiden Gruppen:

Der Kontrast bewirkte eine Aktivierung des primären visuellen Kortex in der Kontrollgruppe, während die Aktivierungsareale bei den Patienten mehr ventral zu



lokalisieren waren, unter anderem im V4v und im LOC (lateral okzipital complex). Der LOC ist an der Kontrast- Invarianz unserer Umgebung beteiligt.

#### VBM Ergebnisse:

Die VBM zeigte eine signifikante ( $p < 0,001$ ) Minderung der grauen Substanz der Patienten im Gyrus fusiformis (Farberkennungs-Areal) und überraschungsweise, auch im limbischen System (Hippocampus und Corpus amygdaloideum).

#### **Diskussion und Schlussfolgerung:**

In dieser fMRT-Studie wiesen wir eine funktionale Umstrukturierung des visuellen Kortex bei farbenblinden Patienten nach. Die Hirnregion, die bei Menschen mit trichromatischem Sehvermögen für die Farbwahrnehmung verantwortlich ist, wurde bei den an Achromatopsie leidenden Patienten durch Veränderungen im Farbkontrast aktiviert. Zusätzlich, im Gegensatz zu den Probanden aktivieren die Patienten bei Kontrasterkennung den laterale okzipitale Komplex (LOC). LOC ist am Kontrast-Invarianz beteiligt. Es hilft uns in verschiedenen Lichtverhältnissen, oder in Änderungen der Ansicht, die Umwelt als gleiche zu erkennen. Die Aktivierung im LOC wies daraufhin, dass Patienten mit Achromatopsie dieses Areal mehr als die Probanden benutzen um optische Erfahrungen zu bearbeiten, da die Patienten beim Kontrast mehr Informationen extrahieren müssen.

Unter Einsatz von Voxel-basierter Morphometrie fanden wir eine Minderung der grauen Substanz bei den Patienten bezüglich der für die Farbwahrnehmung verantwortlichen Areale. Überraschenderweise gab es bei den Patienten eine Verringerung der grauen Substanz im limbischen System, im Hippocampus und in beiden Amygdalae, die Assoziationszentren darstellen. Die Amygdalae stehen insbesondere stark mit der Regelung von Emotionen in Zusammenhang. Hier konnten wir die Bedeutung der Zapfen-Informationen an die Amygdalae zeigen. Es ist verlockend zu sagen, dass die Beziehung zwischen der Dichte der grauen Substanz in den Amygdalae und der retinalen Farbwahrnehmung, die hier beschrieben werden, die Bedeutung von Farben für die emotionalen Bereiche des Gehirns belegen.

## 2. Einleitung

### 2.1. Das visuelle System

#### 2.1.1. Aufbau der Retina

Die Innenseite der Bulbuswand wird bis weit nach vorne von der Retina ausgekleidet. Ausgespart davon bleibt die Stelle, wo der Sehnerv den Bulbus verlässt (Papilla n.optici). Gegenüber der Pupillenöffnung ist die Retina leicht vertieft (Fovea centralis). Die Retina eines Auges enthält, von außen nach innen, folgende Schichten: Pigmentepithelzellen, Photosensoren (Stäbchen und Zapfen), Horizontalzellen, Bipolarzellen, amakrine Zellen und Ganglienzellen. Die zentralen Fortsätze der Letzteren verlassen den Bulbus als N.opticus. (Abb.1) <sup>137</sup>

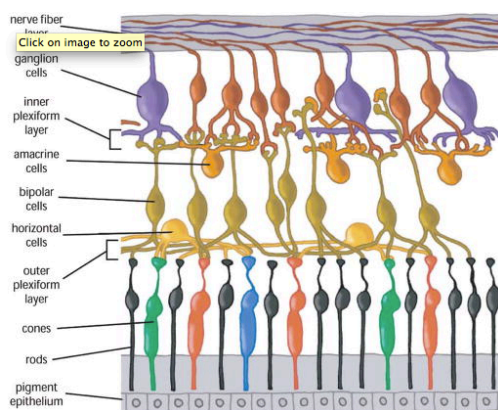


Abb1: Aufbau der Retina. Abbildung nach Referenz <sup>1</sup>.

#### Zapfen und Stäbchen.

6 Millionen Zapfen und 120 Millionen Stäbchen sind die lichtempfindlichen Sensoren der Retina. Sie sind unterschiedlich verteilt: In der Fovea centralis finden sich ausschließlich Zapfen, deren Dichte peripher schnell abnimmt während die Stäbchen am häufigsten ca. 30° rings um die Fovea centralis anzutreffen sind. Zur Retinaperipherie nimmt ihre Dichte kontinuierlich ab. An der Papilla N.optici finden sich keine Sensoren: „blinder Fleck“. Zur genauen Betrachtung eines Objekts bei Tag wird es in der Fovea centralis abgebildet. Der Visus nimmt extrafoveal schnell ab und spiegelt damit die Zapfenverteilung. Die Zapfen werden für das (farbige) Sehen von Einzelheiten bei heller Beleuchtung (photopisches Sehen ) verwendet, während die Stäbchen das (schwarz-weiße) Sehen bei schlechter Beleuchtung (skotopisches Sehen, Dämmerungssehen) ermöglichen, wobei die hohe Empfindlichkeit mit einem erheblichen Verlust an Sehschärfe erkauft wird. <sup>116</sup>

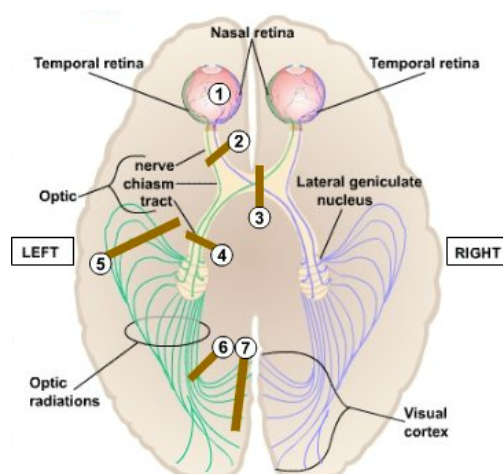
### 2.1.2 Sehbahn

Die Sehbahn besteht aus vier nacheinander geschalteten Neuronen:

- 1. Neuron, die Photorezeptoren.
- 2. Neuron, die bipolaren Nervenzellen in der Retina (Ganglion retinae), welche die Impulse von Stäbchen und Zapfen zu den großen Ganglienzellen der Retina weiterleiten.
- 3. Neuron, die großen Ganglienzellen (Ganglion nervi optici), deren Axone sich zum N. opticus zusammenschließen und zu den primären Sehzentren (Nucleus geniculatus lateralis) ziehen.
- 4. Neuron, die Geniculatumzellen, deren Axone als Sehstrahlung zur Sehrinde (kortikales Sehzentrum, Area striata, parastriata und peristriata in der Fissura calcarina) projizieren.

Der N. opticus tritt durch den Canalis nervi optici in die Schädelhöhle ein. An der Basis des Mittelhirns bildet er mit dem N. opticus der Gegenseite das Chiasma opticum. Im Chiasma opticum kreuzen die Optikusfasern, die von den nasalen Hälften der Retina stammen. Die Fasern aus den temporalen Hälften kreuzen nicht, sondern verlaufen weiter auf der gleichen Seite.

Vom Chiasma an wird der Faserzug als Tractus opticus bezeichnet. Beide Tractus ziehen zu den beiden lateralen Corpora geniculata. Vorher teilt sich der Tractus in eine Radix lateralis und eine Radix medialis. Im Corpus geniculatum laterale beginnt die Sehstrahlung, Radiatio optica, die als breite Faserplatte zum Sulcus calcarinus an der medialen Fläche des Okzipitallappens zieht und dabei das nach vorn auslaufende temporale Knie, Genu temporale bildet. Im Okzipitallappen biegen zahlreiche Fasern nach dorsal um (Genu occipitale), um die vorderen Abschnitte der Sehrinde zu erreichen. (Abb.2) <sup>36</sup>



*Abb2: Die Sehbahn, Abbildung nach Neuroscience online: An electronic Textbook for the Neurosciences / Department of Neurobiology and Anatomy - The University of Texas Medical School at Houston. Visual Processing: Cortical Pathways (Section 2, Chapter 15)*

### 2.1.3 Visueller Kortex und Farbenverarbeitung

Der visuelle Kortex besteht aus den folgenden Regionen:

- **V1** liegt auf der medialen Oberfläche der Hemisphäre, die den Sulcus calcarinus umgibt. V1 ist der Bereich des menschlichen Kortex mit den am besten definierten anatomischen Abgrenzungen; in diesem Punkt sind sich praktisch alle vorhergehenden Studien, sowohl historische als auch unserer Zeit, einig. Bei Primaten spielt der V1-Bereich eine entscheidende Rolle bei der Verarbeitung visueller Informationen, weil die meisten visuellen Informationen, die letztendlich den übrigen visuellen Kortex erreichen, zuerst durch V1 geschleust werden.<sup>45</sup> Laterale V1 Corpora geniculata-Projektionen erreichen V1 (die primäre Sehrinde) entlang anatomisch voneinander getrennter Ströme, die Rot/Grün-Signale von Blau/Gelb-Signalen getrennt halten.<sup>23</sup> Im V1-Bereich vergleichen Doppelt-Gegenfarben-Neuronen Farbsignale über den visuellen Raum<sup>94, 26</sup> und bilden ~5% - 10% der V1-Zellen. Rezeptive Felder bei Doppelt-Gegenfarben-Zellen wurden zuerst in der Netzhaut von Goldfischen beschrieben<sup>35</sup>, konnten jedoch trotz intensiver Suche nicht bei Affen gefunden werden. Doppelt-Gegenfarben-Neuronen werden als solche bezeichnet, weil ihre rezeptiven Felder sich sowohl chromatisch als auch räumlich gegenüber liegen. Aufgrund der speziellen Struktur ihrer rezeptiven Felder sind Doppelt-Gegenfarben-Zellen auch Kandidaten für die neurale Basis für Farbkontrast und Farbkonstanz<sup>33, 82</sup> und sind möglicherweise auch verantwortlich für in V1 beobachtete Farbkontrasteffekte<sup>148</sup>. Doppelt-Gegenfarben-Neuronen sollten auf farbliche Stimuli mit mangelndem Luminanzkontrast ansprechen<sup>27</sup>. Andererseits könnten Komplex-Äquiluminanzzellen einer hohen räumlichen Schärfe dienlich sein, sensibel auf Luminanzkontrast reagieren und in der Lage sein, farbige Grenzen unabhängig von der Konfiguration der grenzbildenden Farben zu erkennen.
- **V2 (BA:18)** V2 liegt unmittelbar dorsal von V1 und stellt den zweitgrößte Hauptbereich in der visuellen Kortex und die erste Region innerhalb des visuellen Assoziationsbereichs dar. V2 erhält starke Feed-forward-Verbindungen aus V1 und sendet starke Verbindungen an V3, V4 und V5. Außerdem sendet V2 starke Feedback-Verbindungen an V1. Anatomisch gesehen ist V2 in vier Quadranten aufgespalten: je eine dorsale und ventrale Repräsentation in der linken bzw. rechten Hemisphäre.

Zusammen bieten diese vier Hirnregionen eine komplette Abbildung der visuellen Welt. Funktional betrachtet hat V2 viel mit V1 gemeinsam. Ihre Zellen sind auf einfache Eigenschaften ausgerichtet, wie z.B. Orientierung, Ortsfrequenz und Farbe. Im Vergleich zu V1 gibt es wesentlich weniger Informationen zu den chromatischen Eigenschaften einzelner Neuronen in V2. Livingstone MS et al.<sup>94</sup> stellten fest, dass auf Farben getrimmte Neuronen in V1 mit Cytochrom-Oxidase-Blobs zusammenfallen und dass Blobs Projektionen speziell an Cytochrom-Oxidase-Dünnschichten des zweiten visuellen Bereich, V2, senden. Deshalb könnte man das Vorhandensein von farbselektiven Neuronen vorhersagen; trotz einiger Kontroversen herrscht nun Übereinstimmung, dass dies tatsächlich der Fall ist (<sup>77, 142, 124, 129, 131, 50, 96</sup>). Doch selbst wenn Zellen gefunden werden, deren Ansprechverhalten mit Farbwahrnehmung korreliert, gibt es keine Garantie, dass diese Zellen für die Farbwahrnehmung notwendig und ausreichend sind. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass V2 bei der Ausarbeitung von Farbnuancen involviert ist.

- **V3, V3A und V3B.** Es herrscht ebenfalls Einvernehmen bezüglich der Existenz einer menschlichen V3A-Lokalisation auf der dorsalen Oberfläche am posterioren Abschnitt des intraparietalen Sulcus. Eine zusätzliche Repräsentation, V3B, angrenzend an V3A, wurde von zwei Gruppen beschrieben<sup>119, 141</sup>. Dieser Bereich ist besonders sensitiv gegenüber bewegungsdefinierten Grenzen<sup>41, 88</sup>.

- **V4 und V4v** Diese Hirnareale haben als extrastriärer Farbbereich die meiste Aufmerksamkeit auf sich gezogen, weil in einer Single-Unit-Studie behauptet wurde, dass V4 zu 100% farbtone-sensitive Zellen enthalte<sup>158</sup>. Diese Behauptung wurde in Läsionsstudien und zahlreichen Single-Unit-Studien angefochten: in einer dieser Studien wurde berichtet, dass lediglich 16% der V4-Neuronen eine Farbtonekodierung enthielten<sup>28</sup>. Gegenwärtig herrscht die Meinung<sup>51</sup> vor, dass V4 zu den Funktionen Wahrnehmung, visuelle Aufmerksamkeit und vielleicht Stereopsis beiträgt, und nicht nur oder nicht vorrangig der Farbwahrnehmung dient. Studien konzentrierten sich stattdessen auf Hirnregionen unmittelbar anterior zu V4, V4v, einschließlich posterior TeO (Okzito-Temporal-Area; Kortex einschließlich der parahippocampal, lingual und fusiform Gyri<sup>143</sup> und PITd (dorsal-inferiörender Temporalbereich; Kortex auf der posterioren Bank im Fundus des posterioren inferiören Temporalsulcus nahe dem Gyrus angularis<sup>28</sup> und andere noch anteriorere Regionen<sup>85</sup> – obwohl über die Beziehung dieser Regionen untereinander und die interne Organisation von V4 debattiert wird (<sup>149, 47, 139, 144, 48, 57</sup>). Um die Debatte zu umgehen, nutzen manche Studien den Ausdruck

posteriorer inferiorer Temporal Kortex, um die nur grob definierte Region unmittelbar anterior zu V3 zu bezeichnen, die V4, posteriores TeO und PITd beinhaltet.

- **V5 / hMT+:** Der anteriore Teil des lateralen Okzipitallappens, der sich bis in den superioren Temporalsulcus erstreckt, spricht stark auf Bewegung an und ist involviert in die Aufmerksamkeitssteuerung <sup>31,57</sup>. Insbesondere V5 Region spricht selektiv auf den Kontrast sich bewegender Stimuli an <sup>40,57</sup>. Gemäß einem neurologischen Fallbericht verursachte eine ausgedehnte Schädigung dieser Region ein Defizit in vielen, jedoch nicht allen Aspekten der Bewegungswahrnehmung <sup>74,105</sup>. Eine Unterbrechung des Signalaustauschs - mittels transkranieller Magnetstimulation oder intrakranieller Elektrostimulation - in dieser Region des Kortex stört spezifisch die Bewegungswahrnehmung <sup>13,71</sup>.

-**LO1,LO2** Der posterioren Anteil des okzipitalen Kortex wird als lateral okzipital komplex beschrieben (LOC). In dieser Region spricht der Kortex während Objekterkennungsaufgaben stark an <sup>99,59</sup>. Der Oberflächenbereich des LO-Komplexes ist gleich groß wie der von V1<sup>57</sup>.

- **V7** befindet sich anterior zu V3A und V3B <sup>119</sup>.

- **Anteriore Farbbereiche:** Auf einem bestimmten Niveau müssen Farbsignale sich mit Verhalten verkoppeln. Man nimmt vom präfrontalen Kortex an, dass er eine wichtige Rolle im Entscheidungsfindungsprozess spielt und über stark ausgebildete gegenseitige Verbindungen mit dem anterioren inferioren temporalen Kortex verfügt, <sup>119,25</sup> der letzten Stufe der Farbwahrnehmung. Die Aktivitätsmuster von auf Farbwahrnehmung spezialisierten Zellen prognostizieren eine Farbumterscheidung bei Verhalten gesteuerten Aufgaben. <sup>100</sup>

Diese Regionen werden in den folgenden Gesichtsfeld Karten im menschlichen Kortex organisiert: <sup>153</sup>

1. medial okzipital (V1, V2, V3),
2. lateral okzipital (LO-1, LO-2, HMT +),
3. ventral okzipital (hV4, VO-1, VO-2),
4. dorsal okzipital (V3A, V3B) und
5. posteriorer parietaler Kortex (IPS-0 bis IPS-4).

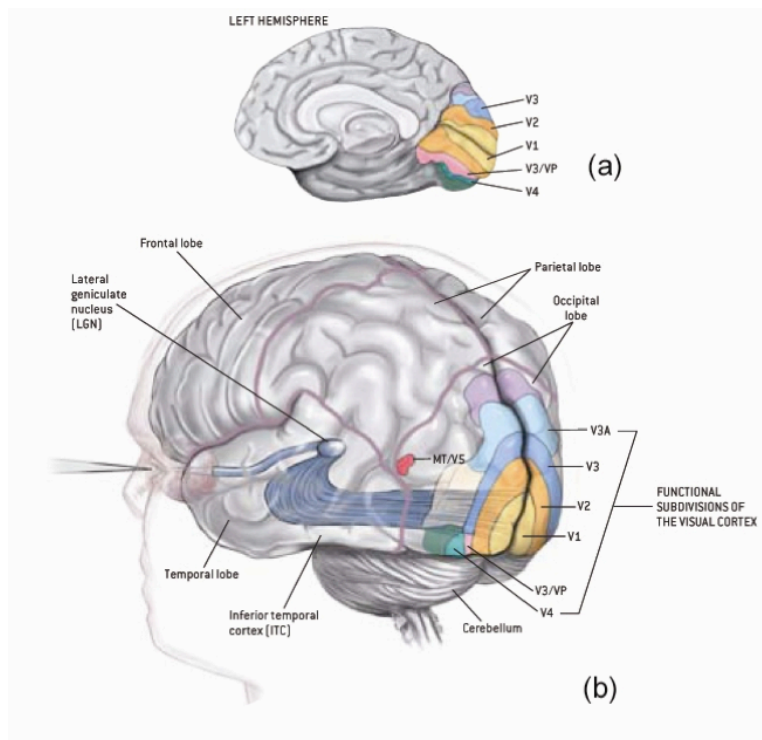


Abb.3 Unterteilung des visuellen Kortex . Abbildung nach Referenz<sup>95</sup>

## 2.2 Achromatopsie

### 2.2.1. Was ist Farbwahrnehmung?

Farbwahrnehmung bezeichnet die Fähigkeit, Oberflächen oder Lichtquellen auf der Grundlage der Spektralverteilung des vom Auge empfangenen Lichts zu unterscheiden. Die neuronalen Berechnungen, durch die Farben erst entstehen, beinhalten mehr als eine bloße Farbkodierung je nach einzelner Wellenlänge oder Wellenlängenkombination. Das von einem Gegenstand reflektierte Spektrallicht ist das Produkt zweier Variablen: des spektralen Gehalts des Leuchtkörpers (Lichtquelle) und der absorbierenden Eigenschaften des betreffenden Gegenstands. Eine Wolframdraht-Glühlampe strahlt intensivere Wellenlängen aus als natürliches Tageslicht; ein grüner Apfel absorbiert mehr lange Wellenlängen als ein roter Apfel. Würde die Farbe eines Gegenstands einzig durch die physikalischen Eigenschaften des von ihm reflektierten Lichts bestimmt, dann würde sich die Farbe des Gegenstands bei wechselnden Lichtverhältnissen ändern. Farbe wäre dann lediglich ein unzuverlässiger Hinweis auf die Identität des Gegenstands. Unsere visuellen Systeme erreichen jedoch auch bei unterschiedlichen natürlichen Lichtquellen eine ziemlich gute Farberkennungskonstanz<sup>89</sup>; unter einigen Testbedingungen ist diese Konstanz nahezu perfekt<sup>(33, 93, 113)</sup>. Diese Konstanz wird erreicht, weil das Gehirn die Farbe eines

Gegenstands aus einem lokalen Vergleich des von dem betreffenden Gegenstand reflektierten Lichts mit dem Licht herleitet, das von angrenzenden Bereichen des betrachteten Ortes reflektiert wird<sup>78, 93, 33</sup>.

### 2.2.2 Farbsehen

Wird weißes Sonnenlicht durch ein Prisma zerlegt, entsteht ein farbiges Empfindungsspektrum von Rot bis Violett (Regenbogenfarben). Rot entspricht dabei etwa der Wellenlänge ( $\lambda$ ) von 650-700 nm und Violett etwa der von 400-420 nm. Für Strahlen dieses  $\lambda$  Bereiches ist das Auge empfindlich.

Voraussetzung für die Lichtempfindlichkeit der Photosensoren ist, dass sie Licht absorbieren. Vom Rhodopsin der Stäbchen die für das Dämmerungssehen verantwortlich sind, wird im Auge Licht mit Wellenlängen von ca. 400-600 nm absorbiert.

Bei den farbempfindlichen Zapfen des Tagessehens gibt es drei Typen: Das Pigment der K-Zapfen absorbiert kurzwelliges, blauviolett Licht ( $\lambda_{\max} = 420\text{nm}$ ), M-Zapfen absorbieren mittelwelliges, blaugrünes bis gelbes Licht ( $\lambda_{\max} = 535\text{nm}$ ) und I-Zapfen langwelliges, gelbes bis rotes Licht ( $\lambda_{\max} = 565\text{nm}$ ). Mit den Meldungen dieser drei Zapfentypen ist die Sehrinde in der Lage, die verschiedenen Farbarten zu erkennen (trichromatisches Farbsehen) wobei neben 200 verschiedenen Farbtönen die Sättigung der Farben (Graubeimischung) mitverrechnet wird.<sup>137</sup> (Abb.4)

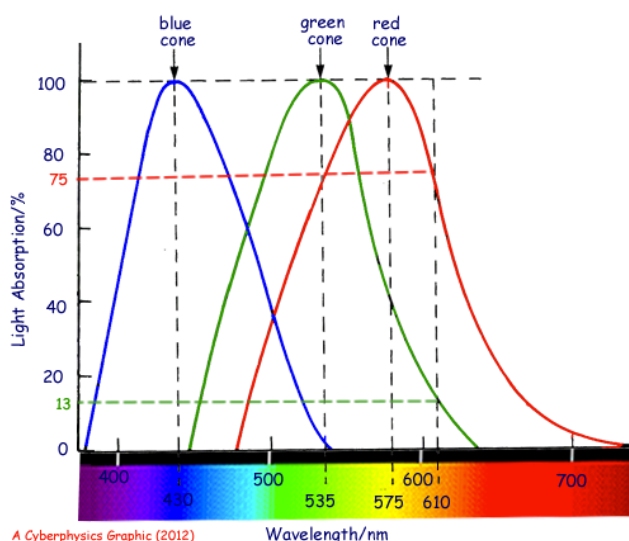


Abb.4 Physiologische Sensitivität der Zapfen. Zum Beispiel monochromatisches Licht mit einer Wellenlänge von 610nm regt I-Zäpfen bis zu 75%, M-Zäpfen bis zu 13% und K-Zäpfen zu 0% an. Das Gehirn interpretiert diesen Input als orangene Farbe. Abbildung von der Webseite [Cyberphysics.co.uk](http://Cyberphysics.co.uk).



### 2.2.3 Krankheitsbild

Achromatopsie (syn. komplette Farbenblindheit, Stäbchenmonochromasie) wird autosomal rezessiv vererbt und ist eine kongenitale Augenerkrankung mit einer Prävalenz von 1 zu 30.000. Achromatopsie ist häufig mit Myopie und Astigmatismus vergesellschaftet. Es können keine Farben, sondern ausschließlich Grautöne wahrgenommen werden( Abb. 5,6). Eine zentrale Fixation ist nicht möglich, daher bestehen ein Nystagmus und eine erhebliche Sehschwäche: Der Visus beträgt etwa 0,1. Es findet sich ein großes Zentralskotom. Da der hemmende Einfluss der Zapfen auf die Stäbchen entfällt, besteht Photophobie, die zum Gebrauch von Lichtschutzgläsern zwingt. Im Elektroretinogramm ist die Stäbchen-Funktion weitestgehend normal, während die Zapfen-Funktion nicht nachweisbar oder stark reduziert ist.<sup>126</sup>

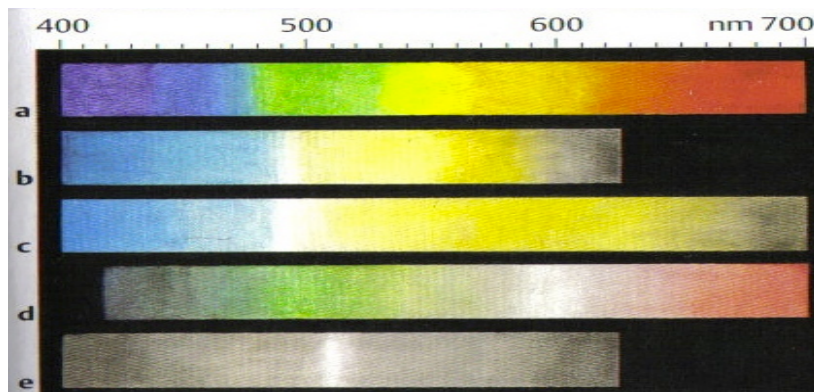


Abb.5(Nach Referenz 124)

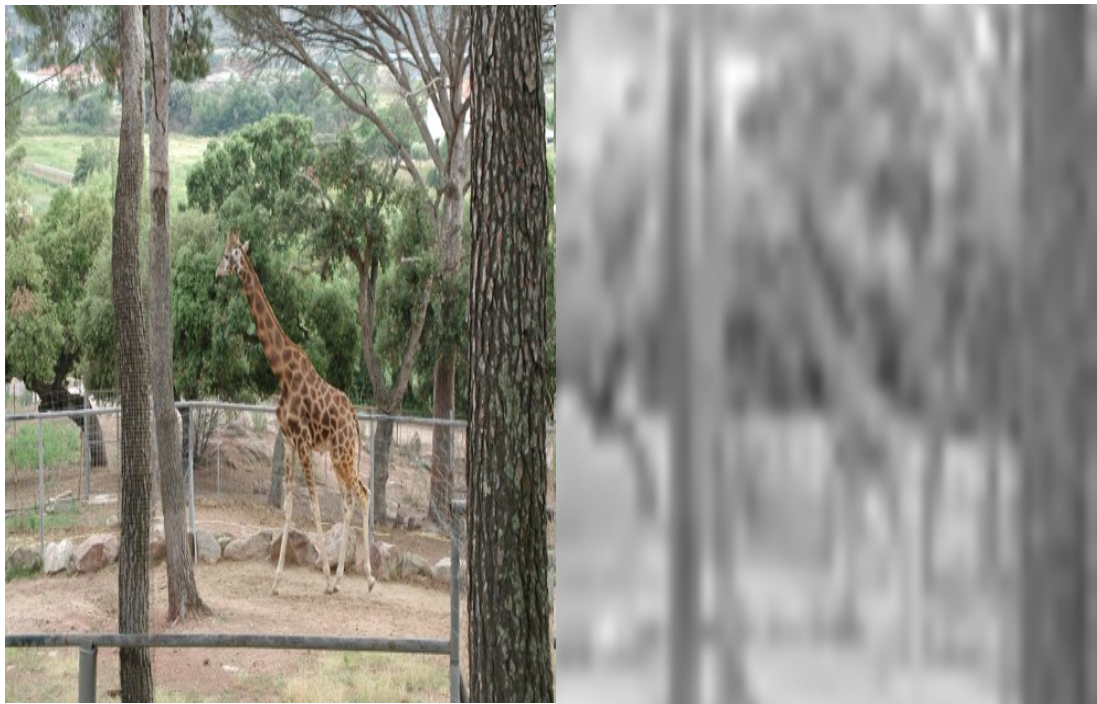
a)Farbespektrum eines Farbtüchtigen (Trichromasie)

b)Farbespektrum eines Rotblinden

c)Farbespektrum eines Grünblinden

d)Farbespektrum eines Blau-Gelb Blinden

e)Farbespektrum eines Monochromaten (völlig Farbblinden)



*Abb.6 Farbspektrum eines Farbtüchtigen (Trichromasie ) und eines Monochromaten (Völlig Farbblinden). Abbildung aus der Webseite für Achromatopsie ([www.achromatopsie.de](http://www.achromatopsie.de))*

#### **2.2.4. Mutationen der Achromatopsie**

Der kompletten Farbenblindheit liegt eine autosomal-rezessiv vererbte Zapfenaplasie zugrunde. Es handelt sich um eine genetisch heterogene Erkrankung.<sup>3 155 83</sup>.

- ACHM2( syn.: Achromatopsia 2, Rod Monochromatism 2)

Eine Mutation im CNGA3-Gen (MIM600053) auf Chromosom 2q11 verursacht eine komplette und inkomplette Achromatopsie. 20-30% der Achromatopsie-Patienten haben Mutationen in diesem Gen<sup>83 135</sup>. CNGA3 kodiert für die kanalbildende alpha-Untereinheit des heterotetrameren zapfenspezifischen cGMP-gesteuerten Kationenkanals.

- ACHM3, Achromatopsia 3 (syn.: Pingelapese Achromatopsia, Pingelapese Blindness)

40-50% der Achromatopsie-Patienten haben Mutationen im CNGB3-Gen (MIM605080) auf Chromosom 8q21-q22<sup>83</sup>. CNGB3 kodiert für die modulatorische beta-Untereinheit des heterotetrameren zapfenspezifischen cGMP-gesteuerten Kationenkanals.

- ACHM4, Achromatopsia 4

2% der Achromatopsie-Patienten haben Mutationen im GNAT2-Gen (Transducin) auf Chromosom 1p13(MIM139340).<sup>84</sup> GNAT2 kodiert für die zapfenspezifische alpha-Untereinheit von Transducin, einem heterotrimeren G-Protein, welches an die zapfenspezifischen Sehpigmente koppelt.

### 2.2.5 Weitere nicht-visuelle Fotorezeptoren<sup>145</sup>

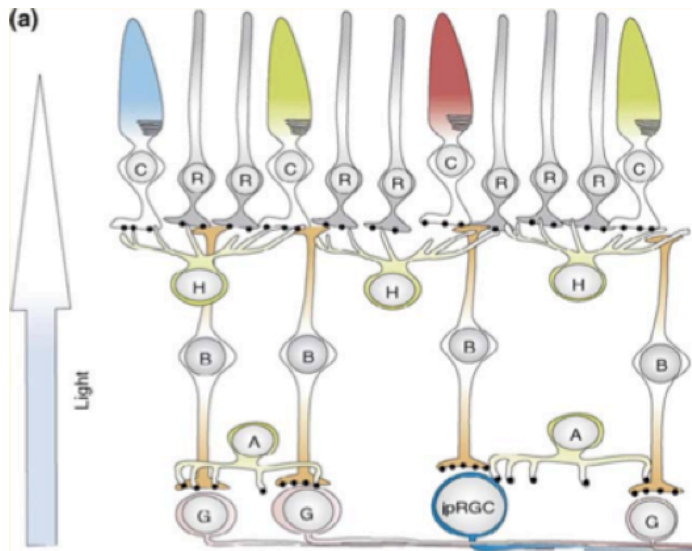


Abb.7. Retinale Fotorezeption bei Wirbeltieren. Abbildung nach Referenz 143.

Stäbchen (R) und Zapfen (C) übermitteln die Lichtinformationen über die Bipolarzellen (B) an die Ganglionzellen (G). Horizontale Zellen (H) erleichtern die laterale Konnektivität und das Feedback der Fotorezeptoren. Amakrine Zellen (A) ermöglichen laterale Verbindungen zwischen Bipolar- und Ganglionzellen. Licht gelangt durch die Ganglionzellen zu den Stäbchen und Zapfen. Die Lichtinformation wird durch Sehnerven, bestehend aus Ganglion-Zellaxonen, übermittelt. Das Fotopigment Melanopsin ist in einem Subset inhärent fotosensitiver retinaler Ganglionzellen (ipRGCs) enthalten. IpRGCs sind in geringer Dichte auf der gesamten Netzhaut vorhanden und scheinen der einzige Kanal, durch den Licht nicht-visuelle Reaktionen bewirken kann<sup>60</sup>. IpRGCs empfangen indirekte Inputs von Stäbchen und Zapfen, die zu ihrer inhärenten Melanopsin-motivierten Reaktion auf Licht addiert werden. Der relative Beitrag dieser Melanopsin-motivierten Reaktion und der relative Beitrag der Inputs von Stäbchen und Zapfen auf nichtvisuelle Reaktionen auf Licht ändern sich dynamisch im Zeitverlauf<sup>39</sup>, wobei der Beitrag klassischer Fotorezeptoren allmählich nachlässt<sup>32</sup>. Zapfen sprechen sofort, also vom ersten Photon an, auf Licht

an; ihre Reaktion endet auch unmittelbar mit dem letzten Photon; während des Lichteinfalls schwächt sich ihre Reaktion schnell ab. Die Melanopsin-motivierte Reaktion ist träge, erfordert höhere Lichtintensitäten und bleibt noch Dutzende Sekunden nach Ausschalten des Lichts stabil, was zeigt, dass diese Zellen möglicherweise für die längere Integrationszeit, die höhere Ansprechschwelle und die langsamere Ansprechdynamik des nichtvisuellen Systems verantwortlich sind.

IpRGC-Projektionen beinhalten zahlreiche Nuclei hypothalami, den ventro-lateralen präoptischen Nucleus, der schlafaktive Neuronen enthält, sowie den lateralen Hypothalamusbereich mit den Zellkörpern orexinergischer Neuronen, die die Wachsamkeit regulieren. IpRGCs zielen unter anderem auch auf die olivenförmigen prätektalen Nuclei, die an der Pupillenverengung beteiligt sind, auf die laterale Habenula, Relaisstation zwischen den limbischen und Striatum-Bereichen und dem Mittelhirn, auf die Amygdala, die an der Regelung von Emotionen beteiligt ist, auf die Schicht zwischen den Kniehöckern des Thalamus sowie die Bereiche, die typischerweise am Sehvermögen beteiligt sind, wie z.B. die Nuclei laterali geniculati des Thalamus und der Colliculus superior des Stammhirns.

IpRGC haben eine maximale Empfindlichkeit von ca. 480 nm. Das unterscheidet sich klar von der maximalen Empfindlichkeit von Stäbchen (505 nm), S-Zapfen (430 nm), M-Zapfen (530 nm) und L-Zapfen (560 nm).

### **2.3 Funktionelle MR-Bildgebung**

Die funktionelle MR-Bildgebung (fMRT) am Hirn, versucht Hirnregionen zu identifizieren, die auf eine möglichst genau definierte äußere Anregung mit einer Veränderung des Signals reagieren („brain mapping“). Signalveränderungen werden meistens auf T2\*-gewichteten Bildern beobachtet. Klassische Anregungen sind zum Beispiel visueller (das Betrachten von sich verändernden Mustern) oder sensomotorischer Natur. Es gibt eine große Vielfalt verschiedener Protokolle der Hirnaktivierung und deren Abgleichung mit der Datenaufnahme („Paradigmen“). Als wichtigste fMRI-Methode gilt zur Zeit die *Blood-oxygen-level-dependent- Technik* (BOLD), bei der aufgrund einer spezifischen Sensitivität gegenüber stimulusassoziierten Veränderungen der Blutoxygenierung auf die intravenöse Applikation eines Kontrastmittels, wie in der PET oder in einigen klinisch angewandten MRT Methoden üblich, verzichtet werden kann. Prinzipiell muß

zwischen arterieller und venöser Sauerstoffsättigung des Blutes unterschieden werden. Unter Sauerstoffsättigung versteht man den Anteil des oxygenierten Hämoglobins am Gesamthämoglobin. Die arterielle Sauerstoffsättigung des Blutes liegt normalerweise zwischen 95-100 %, die venöse Sauerstoffsättigung um 73 %. In Ruhe ist das Hämoglobin im kortikalen Blutvolumen des venösen Systems zu ca. 45% desoxygeniert (55% Sauerstoffsättigung).

Normalerweise werden sowohl funktionelle Bilddaten (im Verlauf des Experiments) erhoben als auch hoch aufgelöste anatomische Referenzdatensätze (Volumendatensätze, z.B. MPRAGE) des gesamten Kopfes. Somit ist durch grafische Überlagerung (*Alignment / Realignment*) der in gleicher Schichtführung gemessenen anatomischen Bilder mit den funktionellen Daten eine leichtere topografische Zuordnung aktivierter Kortexareale möglich. Die fMRI hat eine zeitliche Auflösung bis in den Bereich von 100msec.

### **3.1 Biophysikalische Grundlagen**

Wird ein biologisches Objekt in einen Magneten gebracht, so bildet sich ein Magnetfeld entlang der Magnetlängsachse aus. Dieses wird als Longitudinalmagnetisierung bezeichnet, welche mittels eines Radiofrequenzpulses in eine Transversalmagnetisierung überführt wird. Letztere kann daraufhin in den Radiofrequenzspulen (Antennen) durch Induktion einer Spannung nachgewiesen werden. Durch spezifische Schaltung von Schichtselektionsgradienten, d.h. variabler Schichtdicke und Position definierender Magnetfelder, wird eine Bildebene erzeugt, die die Grundlage der Ortskodierung bildet.

Bei den in der funktionellen Kernspintomographie zum Einsatz kommenden Pulssequenzen wird dann der mit der Zeitkonstante  $T2^*$  bezeichnete Zerfall der Transversalmagnetisierung durch Ein- und Ausschalten von Gradientenpulsen kodiert, um wiederum eine Ortskodierung der Bildebene zu ermöglichen. Somit steht nach diversen elektromagnetischen Schaltungsvorgängen eine ausreichende, in Anlehnung an die Fourieroptik als k-Raum bezeichnete Datenmatrix für ein MRT-Bild zur Verfügung<sup>106</sup>.

### **2.3.2 Verhältnis von neuronaler Aktivität und Blutfluss**

Es wird davon ausgegangen, dass die Stimuli den Sauerstoffbedarf spezifischer, „aktivierter“ Hirnregionen erhöhen, worauf das Hirn mit einer lokalen

Gefäßerweiterung reagiert. Bei Aktivierung eines Hirnareals nimmt der Energiebedarf der Neuronen zu. Infolgedessen steigt der Sauerstoffverbrauch lokal an, der regionale cerebrale Blutfluss und das regionale cerebrale Blutvolumen nehmen kompensatorisch zu. Vier bis sechs Sekunden nach neuronaler Aktivierung ist die Sauerstoffextraktion im Verhältnis zum Blutfluss (ca. 30%) und dem Blutvolumen (ca. 7%) jedoch nur geringfügig angestiegen (ca. 5%), so daß letztlich eine Überkompensation des Sauerstoffverbrauchs stattfindet. Dies führt dazu, daß die Sauerstoffsättigung des Blutes während Aktivierung ansteigt, obwohl während der Aktivierung mehr Sauerstoff als in Ruhe verbraucht wird. Der Anteil an desoxygeniertem Hämoglobin beträgt nun nur noch 20-25%.

Der erhöhte Anteil an sauerstofftragenden Hämgruppen im Hämoglobin verursache eine verlängerte T2\*-Zeit des umgebenden Wassers, was den beobachteten Signalanstieg in T2\*- gewichteten Bildern bedinge.

### 2.3.3 Das Bold-Signal

Die Abhängigkeit von T2- oder T2\*-gewichteten MR-Signalen vom Oxygenierungsstatus des Hämoglobins konnte erstmals von Ogawa und Mitarbeitern demonstriert werden<sup>112</sup>, der dieser Bildgebungstechnik den Namen *Blood oxygen level dependent* (BOLD, BOLD-Kontrast) gab. Er wird als magnetischer Suszeptibilitätskontrast zwischen intra- und extravaskulärem Raum aufgefasst. Da oxygeniertes Hämoglobin diamagnetisch und deoxygeniertes Hämoglobin paramagnetisch ist, entsteht durch den paramagnetischen Anteil im Gefäß um das Gefäß ein magnetischer Feldgradient, der einen Abfall der Signalintensität im T2 und T2\* gewichteten MR-Bild bewirkt. Eine Zunahme von [deoxy-Hb] führt zu einer Zunahme der magnetischen Suszeptibilität des Blutes<sup>138</sup>. Umgekehrt ist der Signalanstieg bei Hirnaktivierung auf einen Abfall von [deoxy-Hb] zurückzuführen, wenn deoxygeniertes Hämoglobin den Hauptanteil endogener paramagnetischer Substanzen darstellt<sup>7</sup>. Physiologische Grundlage des BOLD-Kontrastes bei funktioneller Aktivierung ist also die oben erwähnte Hyperoxygenierung mit einem Abfall der Konzentration des deoxygenierten Hämoglobins. Generell ist zu erwarten, daß die Signalantwort der funktionellen Aktivierung des Gehirns relativ klein ausfällt, aber mit den heutigen MR Techniken erfaßbar ist. So wird bei Benutzung der üblichen

Feldstärken (1,5 – 2 T) der BOLD-Effekt wenige Prozent des Signals ausmachen. *Ogawa et al*<sup>111</sup> gaben eine 1,6% Zunahme des Signals bedingt durch den BOLD-Kontrast an. *Bandettini et al*<sup>8</sup> berichteten 1994 über durchschnittlich 2% BOLD-Kontrast bei einem motorischen Paradigma. Man kann davon ausgehen, dass bei den meisten Paradigmen BOLD-Kontrast bedingte Zunahmen zwischen 2% bis maximal 4% zu erwarten sind. Für die Untersuchung der kortikalen Aktivierung durch visueller Stimuli erwarten wir ähnlich geringe BOLD-Kontraste.

### 2.3.4 Echo-planar-imaging (EPI)

Die funktionellen Daten werden mittels sequentieller Aufnahme mit BOLD-Sequenz (EPI = Echo Planar Imaging - Pulssequenz) aufgenommen. Mittels dieser Gradientenecho Sequenz können innerhalb kürzester Zeit die Volumenelemente (Voxel) mehrerer Schichten angeregt und aufgenommen werden. Die Zeit zwischen zwei Anregungspulsen (Repetitionszeit TR ) beträgt dabei typischerweise 3 Sekunden. Hierbei wird die nach Applikation des Radiofrequenz-Pulses zur Verfügung stehende Transversalmagnetisierung zur Erzeugung mehrerer MR-Echos genutzt, was durch weitere schnelle Gradientenschaltungen möglich ist ( Abb.8). Aus dem T2\*-Zerfall können so bis zu 128 Gradienten-Echos erzeugt werden<sup>106</sup>.

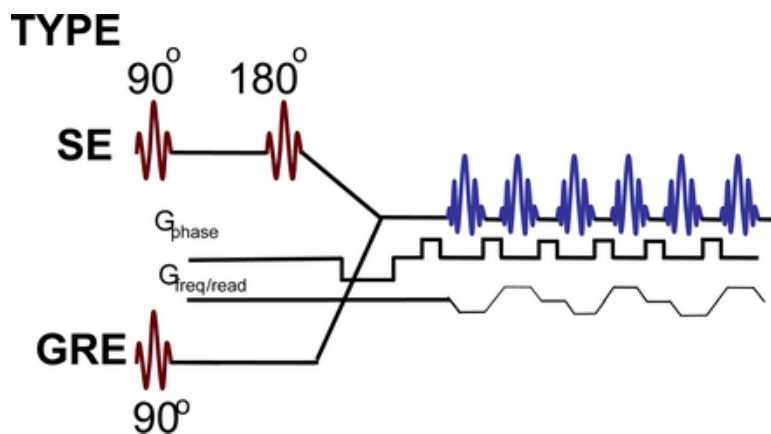


Abb.8 Echoplanar-Sequenz: Wie beim Fast-Spinecho werden mehrere Echos mit verschiedenen Phasenkodierungen erzeugt. Im Gegensatz zum Fast-Spinecho verwendet aber Echoplanar keine 180°-Impulse, sondern erzeugt die Echos wie beim Gradientenecho mit dem Frequenzgradienten. Dies erfordert kräftige Verstärker, da der Frequenzgradient sehr schnell hin und her geschaltet werden muss. (nach: Referenz<sup>14</sup>)

### 2.3.5. Durchführung der fMRT

Während der sequentiellen Aufnahme mit BOLD-Sequenz wird das eigentliche Experiment durchgeführt. Dazu wird vorher ein Stimulationsparadigma im Block-Design oder Single-event Design entwickelt. Im Block-Design wird ein oder auch mehrere Anregungszustände mit einem Referenzzustand (meistens: Ruhe), verglichen. Beide Zustände werden dabei als Block, d.h. hintereinander, jeweils konstant über mehrere Bildaufnahmen hinweg, erfasst. Beim Single-event Design wird eine kurze, zeitlich veränderliche Antwort nach Setzen eines kurzen Reizes erfasst.

Nach erfolgtem MR-Experiment wird der gesamte 4-D Datensatz, der neben der räumlichen 3-D-Information auch noch den zeitlichen Verlauf der funktionellen Aktivierung beinhaltet, pixelweise mit statistischen Standard-Programmen (SPM, Brainvoyager), bearbeitet.

Voxel, für die die Wahrscheinlichkeit einen Schwellenwert überschreitet, werden auf einer Aktivierungskarte („activation map“) eingefärbt. Für die visuelle Beurteilung und die Lokalisierung der aktivierten Stellen im Gehirn werden solche Karten auf traditionelle MR-Bilder überlagert, die die Anatomie mit größerer Auflösung und besserem Signal abbilden.

### 2.3.6. Datenvorverarbeitung und statistische Analyse

Nach der Datenakquisition erfolgte eine Reihe von Vorverarbeitungsschritten, um die aufgenommenen Daten sinnvoll auszuwerten und darstellen. Hierzu gehört die Bewegungskorrektur (realignment), eine zeitliche Korrektur der Datenakquisition (slice timing correction), die räumliche Normalisierung (stereotactic normalisation) und das räumliche Glätten (spatial smoothing). Die so vorverarbeiteten Daten werden dann der statistischen Analyse zugeführt.

- Bewegungskorrektur

Ein Voxel repräsentiert das Signal an einem bestimmten Ort im Messraum (also einem bestimmten Punkt im Gehirn). Um Zeitreihen sinnvoll interpretieren zu können, muss sichergestellt werden, dass zu jedem Zeitpunkt des Experimentes jeder Voxel die hämodynamische Reaktion repräsentiert, die der gleichen anatomischen Struktur zuzuordnen ist. Allerdings kann sich durch die Probandenbewegungen die räumliche Position eines Voxel im 3-D-Raum verändern. Auch Pulsationen der zerebralen Blutgefäße tragen dazu bei, dass sich die signalgebende Substanz im Messraum zwischen verschiedenen Aufnahmen an unterschiedliche Orte bewegt. Das



problematische bei solchen Bewegungen ist nun, dass man bei der Analyse des Signalverlaufs nicht mehr unterscheiden kann, ob die Signaländerung aufgrund einer hämodynamischen Antwort zustande kam oder dadurch, dass eine andere anatomische Struktur mit einer Signalintensität an den entsprechenden Ort bewegt wurde. Zur Korrektur Bewegungsartefakte werden mathematisch-statistische Korrekturalgorithmen verwendet. Abweichungen von der Originalposition werden präzise in sechs Bewegungsparametern dargestellt, wobei drei Parameter lineare Translationen in den drei Raumrichtungen repräsentieren und drei weitere Parameter für Drehungen um die drei Raumachsen. So können alle möglichen Verschiebungen des Kopfes ein und desselben Individuums beschrieben werden.

- Zeitliche Korrektur

Die Aufnahme der fMRT Datensätze erfolgt schichtweise. Das bedeutet dass eine Schicht nach der anderen gemessen wird und die Schichten danach im Rahmen einer 3-D-Rekonstruktion des Gehirns zusammengefasst werden. Für die statistische Analyse ist es notwendig dass die unterschiedliche Akquisitionszeit berücksichtigt und ausgeglichen wird. Ein Ausgleich des Effekts unterschiedlicher Akquisitionszeit basiert auf einer relativ einfachen Überlegung. Jede Schicht wird mit einem bestimmten zeitlichen Abstand (TR) mehrmals hintereinander gescannt. Über die Signalintensität zwischen den Zeitpunkten, an denen gescannt wird, liegt keine Information vor. Jedoch kann der Verlauf des Signals zwischen den gemessenen Stützstellen interpoliert werden, indem z.B. eine Fourier-Analyse durchgeführt und eine Phasenkorrektur des Signals vorgenommen wird. So kann man eine Schicht als Referenzschicht auswählen und jede weitere Schicht um die zeitliche Differenz zur Referenzschicht korrigieren.

- Räumliche Normalisierung

Unterschiede zwischen den Aufnahmen individueller Gehirne sind für die meisten Betrachter überraschend groß. Die Normalisierung soll anatomische Unterschiede zwischen Individuen ausgleichen. Ähnlich wie die Bewegungskorrektur gehen die Normalisierungsprozesse davon aus, dass identische Gehirne die geringsten Differenzen in einem Voxel-für-Voxel-Vergleich der Signalintensitäten aufweisen. Dies gilt nur wenn die Aufnahmen identisch angeordnet und im Messraum ausgerichtet sind. Daher gehört zum Verfahren der Normalisierung zunächst auch eine Registrierung der Aufnahmen mit einer Reorientierung in eine definierte Standardausrichtung. Diese Reorientierung wird prinzipiell auf die gleiche Weise vorgenommen wie die Bewegungskorrektur, d.h., es werden sechs

Transformationsparameter bestimmt, die keine Veränderung der Größe und Form des zu transformierenden Körpers, sondern lediglich eine Positionsveränderung zulassen. In einem zweiten Schritt werden weitere Transformationen zugelassen, die auch eine Größenveränderung der Aufnahmen zulassen. Mitunter werden lineare Transformationen für Teilbereiche des Gehirns isoliert bestimmt, um eine genauere Anpassung zu erzielen.

- Räumliche Glätten

Die räumliche Glättung erhöht das Signal-Rauschen-Verhältnis. Alle Voxelwerte werden neu berechnet, indem der Voxelwert durch den gewichteten Mittelwert über den jeweiligen Voxelwert und seine Nachbarn (in allen drei Raumrichtungen) ersetzt wird. Die Gewichtung erfolgt entsprechend einer Gaußskurve, wodurch die Voxelwerte stärker einer Normalverteilung angenähert werden. Dies spielt eine wichtige Rolle bei der Bestimmung von Signifikanzschwellen für aktivierte Cluster.

Für die statistische Auswertung werden die Daten zunächst aufbereitet (z.B. Filtern), danach werden die eigentlichen statistischen Tests durchgeführt. Aufgrund der geringen Größe des BOLD-Kontrasts (etwa 4% des Signals) müssen viele Bilder während Aktivierung und Ruhe aufgenommen und verglichen werden, um überhaupt funktionelle Aktivierung zu finden. Mittels parametrischer Tests (z.B. Student t-Test oder Kreuzkorrelation) werden die Voxel aus den Daten extrahiert, die einen dem BOLD-Kontrast entsprechenden Zeitverlauf des Signals aufweisen. Um eine exakte neuroanatomische Auswertung der aktivierten funktionellen Areale aus den kontrastarmen EPI-Bildern vornehmen zu können, ist ein räumlicher Abgleich zwischen anatomischen und funktionellen Bilddaten notwendig. Aus diesem Grund wird der funktionelle EPI- Bilddatensatz mit dem MP-RAGE-3D-Datensatz, der einen guten Kontrast zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz erlaubt, abgeglichen. Um nicht nur die Aktivierung innerhalb eines Probanden im Verlauf eines Experiments bewerten zu können sondern vielmehr die Möglichkeit eines Gruppenvergleichs zu nutzen, werden die Daten in das stereotaktische Koordinatensystem nach Talairach<sup>136</sup> transformiert.

## 2.4 Voxel-basierte Morphometrie

Bei der klassischen Morphometrie wird im Prinzip ein bestimmtes anatomisches Areal meistens manuell segmentiert und volumetrisiert.<sup>4</sup> Um verschiedene Gehirne vergleichen zu können, werden zuerst die Ausrichtung und die Größe der Gehirne korrigiert: Die Ausrichtung im Raum erfolgt durch Verschiebung und Drehung und die Größenänderung durch Skalierung und Scherung. Zum einem befinden sich nach diesem Vorgang alle Hirnvolumina im selben standardisierten Raum, zum anderen werden die lokale strukturelle Differenzen hervorgehoben.

Bei der VBM werden alle Gehirne normalisiert. Bei der verwendeten Normalisierung bleiben Unterschiede in der Verteilung der Kompartimente (graue und weiße Substanz) zwischen den individuellen Gehirnen erhalten. Nach der Normalisierung werden die Gehirne dann in graue und weiße Substanz sowie in Zerebrospinalflüssigkeit segmentiert. Hierzu kann man z.B. auf die hervorragenden Segmentierungsmethoden, die SPM5 bietet, zurückgreifen. Nach der Segmentierung kommt dann die räumliche Glättung der Kompartimente (smoothing) zur Anwendung, wobei sich räumliche Glättungsfilter mit einem Radius von 6-12mm als nützlich erwiesen haben. Im Rahmen des SPM5 werden Gauß'sche Filter verwendet. Hierbei wird für ein Volumen mit dem angegebenen Radius ein Mittelwert bestimmt, wobei die Nachbarvoxel mit abnehmender Gewichtung in die Mittelung eingehen. Die Gewichtung folgt in jeder Dimension einer Normalverteilung. Nach der Glättung werden die Datensätze der statistische Analyse zugeführt. Unterschiede in der Verteilung von grauer Substanz werden für jeden Voxel über einen t-Test für unabhängige Stichproben errechnet. Die Signalintensität der segmentierten Daten wird durch die Anzahl der Neurone und die Dichte des synaptischen Bulks pro Volumen - also die Dichte neuronaler Strukturen – wesentlich determiniert.

## 2.5. Farbsignifikanz und Zielsetzung der Arbeit

Unser Sehapparat hat sich zusammen mit unseren anderen sensorischen Systemen entwicklungsgeschichtlich so ausgebildet, dass wir ausreichend Informationen über unsere Umwelt erhalten, um unter wechselnden Umgebungsbedingungen zielorientiert fungieren zu können. Unter den Säugetieren haben Altweltprimaten wie Makaken, Gorillas und der Mensch das beste Farbsehvermögen. Im Vergleich zum Farberkennungspotential bei einigen Fischen, Vögeln und Insekten verblassen unsere Fähigkeiten jedoch<sup>15</sup>. Farbwahrnehmung ist zweckdienlich bei der Abgrenzung von Oberflächen, die unter verschwommenen Lichtverhältnissen / wechselnden Helligkeitswerten betrachtet werden, wie z.B. Felsen unter einer kräuselnden Wasseroberfläche oder Früchte in gesprenkeltem Licht wie es durch Baumkronen fällt. Die Primaten nutzen ihr Farbsehvermögen, um Gegenstände voneinander zu unterscheiden<sup>49</sup>, dazu zählt auch die Gesichtserkennung. Trichromaten sollten theoretisch im Vorteil sein, wenn ihnen ihr Farbsehvermögen bei der Suche nach reifen Früchten hilft. Es wird allgemein angenommen, dass sich das Farbsehen entwickelte, um reife Früchte oder nahrhafte, frische Blätter zu erkennen<sup>115, 134</sup>. Diese Annahme wird jedoch nicht durch Studien unterstützt, die zeigen, dass trichromatisch veranlagte Neuweltaffen ihren dichromatischen Artgenossen bei der Früchtesuche oder sonstigen Energiebeschaffung in punkto Erfolgsquote nicht überlegen sind<sup>146</sup>. Farben dienen auch zur nonverbalen Kommunikation – gerötete Wangen sind z.B. ein unmittelbares Anzeichen von Verlegenheit oder Aggression, und Mannschaften in roten Trikots gewinnen öfter<sup>6</sup>. Möglicherweise hat sich das Farbsehvermögen entwickelt, um Emotionen zu kommunizieren<sup>22</sup>. Alternativ kann aber auch die Kommunikation von bereits existierendem Farbsehvermögen profitiert haben<sup>46</sup>. Gerade die rätselhafte emotionale Bedeutsamkeit von Farbe macht sie so unwiderstehlich und befeuert unsere Neugier über die zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen.

Die Farbwahrnehmung ist zwar ein Konstrukt des Gehirns, aber wir können uns eine Welt ohne Farbe nicht vorstellen. Die komplette Achromatopsie ist eine seltene kongenitale Augenerkrankung mit einer Prävalenz von 1 zu 30.000. Vollständig farbenblinde Patienten (Achromatopsie), denen alle oder die meisten Farbinformationen von den Zapfen fehlen, bieten eine einzigartige Möglichkeit zur Untersuchung des Kortex-Bereiches, der auf die Verarbeitung der Farbwahrnehmungen spezialisiert ist; in diesem Zusammenhang interessiert auch die

Frage, wie sich die Sehrinde in Reaktion auf farblose visuelle Wahrnehmungen reorganisiert. Achromatopsie-Patienten leben in einer Welt für Farbsehende und sind deshalb gezwungen, Farbinformationen aus Kontrastunterschieden zu extrahieren<sup>62, 76</sup>. Vorläufige Beobachtungen haben Anzeichen einer gesteigerten Kontrastsensibilität bei Farbenblindheit durch kortikale Umstrukturierung erbracht<sup>12</sup>. Die Untersuchung der Plastizität des Gehirns könnte uns bei einem besseren Verständnis der kortikalen Farbdecodierung helfen.

Die zentralen Fragestellungen, die sich in unserer Studie ergeben, sind:

1. Wie verarbeiten Farbenblinde die täglichen optischen Erfahrungen? Ist Kontrast für Patienten mit Achromatopsie ein Äquivalent für Farbe?
2. Inwiefern beeinflussen die retinalen Veränderungen dieser Patienten die Struktur und Ansprechempfindlichkeit der menschlichen Sehrinde?
3. Welche Hirnbereiche werden direkt oder indirekt durch Farbeindrücke beeinflusst?

Zur Beantwortung dieser Fragen setzten wir MRT-Morphometrie und fMRT ein, anerkannte nicht-invasive Bildgebungsverfahren, bei denen strukturelle Informationen (graue/weiße Substanz) bzw. Angaben zur funktionalen Aktivität (in Abhängigkeit vom Blutsauerstoffgehalt, engl.: BOLD) mit einer räumlichen Auflösung von 1 mm und einer zeitlichen Auflösung von < 1s kombiniert werden.

### 3 Patienten und Methoden

Es wurden mittels fMRT 13 Patienten mit kompletter Achromatopsie und 13 Probanden untersucht. Vor Beginn der Studie erklärten alle Patienten und Probanden nach Maßgabe der Deklaration von Helsinki in Schriftform ihr Einverständnis. Die Studie fand in Übereinstimmung mit der örtlichen unabhängigen Ethikkommission statt.

#### 3.1 Patientenkollektiv

Es handelte sich um ein deutschlandweites Kollektiv von 13 Patienten mit kompletter Achromatopsie (8 Frauen, 5 Männer, Alter:20-49J , M.A: 34J).(Tab.1)

| Patient | Geb.Dat    | Geschlecht | Visus rechts | Visus links |
|---------|------------|------------|--------------|-------------|
| L.P.    | 11.08.1974 | männlich   | 0,10         | 0,10        |
| N.S.    | 15.09.1971 | weiblich   | 0,20         | 0,20        |
| W.C.    | 16.08.1977 | weiblich   | 0,10         | 0,10        |
| S.S.    | 05.04.1985 | weiblich   | 0,10         | 0,10        |
| T.B.    | 31.05.1986 | männlich   | 0,10         | 0,10        |
| A.B.    | 08.06.1974 | weiblich   | 0,10         | 0,10        |
| N.K.    | 15.09.1983 | weiblich   | 0,10         | 0,10        |
| M.B.    | 24.10.1989 | weiblich   | 0,10         | 0,10        |
| S.P.    | 22.02.1960 | männlich   | 0,10         | 0,10        |
| B.T.    | 02.08.1970 | männlich   | 0,10         | 0,10        |
| R.K.    | 12.10.1961 | männlich   | 0,10         | 0,10        |
| S.B.    | 27.01.1966 | weiblich   | 0,10         | 0,10        |
| S.H.    | 07.03.1966 | weiblich   | 0,10         | 0,10        |

Tab 1: Patienten Kollektive

#### 3.2.Kontrollgruppe

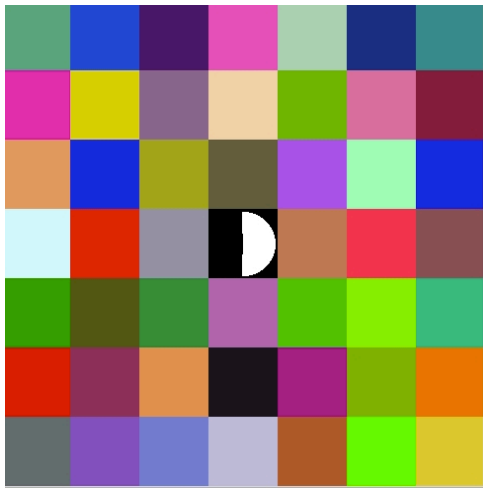
An der Studie nahmen 13 gesunde Probanden, 8 Frauen und 5 Männer, ohne bekannte neurologische Erkrankungen teil; die Probanden entsprachen in Geschlecht und Alter den Patienten (Match-Pair Analyse). Alle Mitglieder der Kontrollgruppe besaßen ein normales bzw. auf normal korrigiertes Sehvermögen. Vor den Messungen fand ein ausführliches Aufklärungsgespräch über die Risiken einer MRT-Untersuchung statt.

### 3.3 Visuelle Stimuli

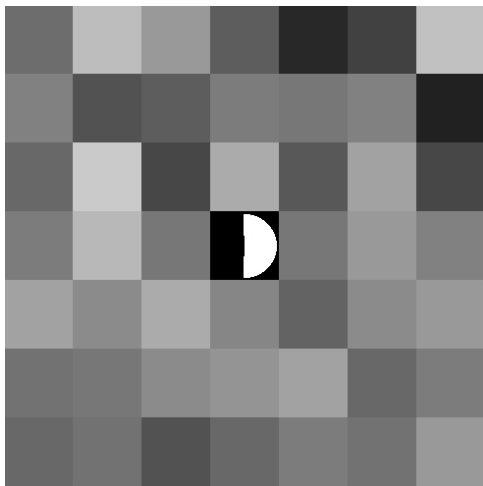
Als visuelle Stimuli setzten wir Tafeln in farbiger und achromatischer Ausführung ein (Luminanzskalierung). Die Probanden mussten ein Blockbild betrachten, in dem sich Blöcke mit achromatischen Stimuli mit chromatisch stimulierenden Blöcken abwechselten. Mit „achromatischem Gegenstück“ meinen wir die schwarz-weiß-grauen Versionen der farbigen Blöcke. Die Mosaikwechselten sekundlich den Farbkontrast. Es wurden drei Bedingungs Zustände definiert: (1) wahllos eingefärbte Stimuli (24 bit-Auflösung) sowie durch Zufallszahlen generierte graue Stimuli mit entweder (2) kontrastreichen Stimuli unter Verwendung eines Spektrums von 256 Graustufen von Schwarz bis Weiß oder (3) solchen mit geringem Kontrast mit nur den mittleren 26 Graustufen. Bei allen drei Bedingungs Zuständen herrschte dieselbe mittlere Intensität (s. Abb.9a, 9b, 9c). In dem kontrastarmen Bedingungs Zustand war nur die Helligkeitsverteilung um denselben Mittelwert reduziert, nicht aber die Helligkeit der Tafel selbst.

Das Tafel-Feld von 7 x 7 Feldern enthielt einen Fixierungsgegenstand in der Mitte, nämlich einen aufrecht stehenden schwarzen Halbmond auf weißem Grund, der gelegentlich eine Sekunde lang in horizontale Stellung wechselte. Diese kurzzeitigen Vorkommnisse waren zufallsmäßig in willkürlichen Intervallen über die Probandensitzung verteilt und standen in keinerlei Zusammenhang zum Timing der wechselnden Bedingungs Zustände. Zur Kontrolle der Aufmerksamkeit während der MRT-Aufnahmen sollten die Probanden das Zentrum der stimulierenden Gegenstände fixieren und eine einfache Aufgabe durchführen, nämlich den Halbmond beobachten und durch Fingerheben auf dessen Bewegung reagieren. Die drei Bedingungs Zustände wurden in Zeitblöcken von 30 s präsentiert und jeweils 10 Mal wiederholt.

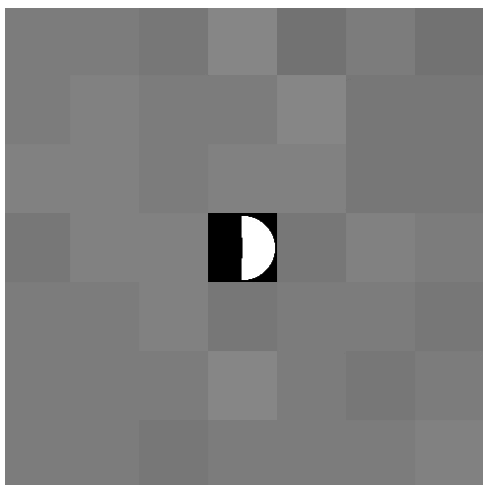
### *fMRT-Paradigmata:*



*Abb9a: Eingefärbte Stimuli*



*Abb 9b: Graue kontrastreiche Stimuli*



*Abb.9c: Graue kontrastarme Stimuli*

### **3.4. MRT-Messungen**

Die MRT-Untersuchungen wurden mit einem 1,5-T Magnetom Sonata (Siemens, Erlangen) Ganzkörper-MR-Scannersystem mit Kopfspule durchgeführt. Kopfbewegungen des Probanden wurden durch Polster und Stirnband minimiert.



Für die fMRT-Untersuchungen, betrachteten die Probanden die Stimuli durch einen winkligen, nah vor den Augen angebrachten Frontspiegel. Die Stimuli wurden von einem Computer mit Hilfe von LabVIEW (National Instruments, Austin, Texas, USA) erzeugt und synchron zu den fMRI-Aufnahmen präsentiert. Die Präsentation der visuellen Stimuli wurde durch einen Synchronisierungspuls initiiert, der von dem MRT generiert und vom Präsentationscomputer zur Steuerung verwendet wurde.

Wir verwendeten eine Mosaiksequenz vom Typ EPI (Echo Planar Imaging) mit 3 mm Schichtdicke und 3,59 mm x 3,59 mm Pixelgröße, die das gesamte Gehirn abdeckten (TR = 3,05 s; TE = 60 ms; 36 Schichten in axialer Richtung parallel zur Linie zwischen Commissura anterior und Commissura posterior. Eine Sitzung beinhaltete 300 Bilder, einschließlich 4 Pre-Scans, die später aussortiert wurden, um Sättigungseffekte auszuschließen.

Für die Voxel-basierte Morphometrie und zur 3D-Rekonstruktion wurde eine T1-gewichtete 3D-MP-RAGE Messung (TR = 9,7 ms, TE = 4 ms, *Flip-Winkel* = 90°, FOV = 256x256mm, *Voxelgröße* 1x1x1 mm, 176 *Schichten* durchgeführt. Das FOV wurde trotz unterschiedlicher Kopfumfänge der untersuchten Patienten und Probanden nicht variiert, so dass für alle Untersuchungen Datensätze gleicher Größe vorliegen.

Bei keinem der Teilnehmer an der Studie war eine psychiatrische oder neurologische Vorgeschichte, ein Schädeltrauma oder Drogenmissbrauch bekannt. Bestehende neurologische Erkrankungen waren vor Beginn der Studie mittels Standard-MR-Scans des Gehirns ohne Kontrastmittel mit einem Turbo Spin Echo T2 (36 Schichten, Voxelgröße 0,9 x 0,9 x 3 mm) ausgeschlossen worden.

### **3.5. Vorverarbeitung von fMRT-Daten und statistische Analyse**

Die statistische Analyse wurde mit Statistical Parametric Mapping (SPM; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK; online unter <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) in MatLab 5.3 (Mathworks, Natick, Massachusetts, USA) durchgeführt. Alle Einzelbilder sind zeitlich je Schicht zugeordnet, Bewegungsartefakte durch Probandenbewegung (Schätzbereich individueller Kopfbewegung 0,2–1,2 mm nach SPM-Output zur Bildkorrektur) wurden durch Anpassung an das Ausgangsvolumen der ersten Scan-Sitzung korrigiert. Die angepassten Volumina wurden mittels Sinc-Interpolation neu sortiert. Anschließend wurden alle Bilder räumlich auf eine Standardvorlage (Template des Montreal Neurological Institute, MNI) von 2 x 2 x 2

mm Voxels normiert. Abschließend wurden die Bilder mit einem Gaußschen 8 mm FWHM<sup>1</sup>-Isotropkernel räumlich geglättet. Für jede Scan-Sitzung wurde die Varianz der einzelnen Voxels entsprechend eines allgemeinen linearen Modells unter Verwendung eines Boxcar-Modells geschätzt. Das Modell wurde mit der Funktion der hämodynamischen Reaktion als Prädiktor gefaltet. Niedrigfrequente Abweichungen wurden mittels eines Hochpassfilters unter Verwendung von niedrigfrequenten Cosinusfunktionen entfernt. Individuelle regional-spezifische Effekte zwischen Bedingungszuständen wurden unter Verwendung linearer Kontraste berechnet, wodurch sich eine t-Statistik für jedes Voxel ergab. Zur Berücksichtigung interindividueller Varianz wurden Gruppenanalysen unter Verwendung eines Random-Effects-Modells berechnet. Ein Test auf grundsätzliche Aktivierung gegen eine Kontrastbedingung umfasste einen Einstichproben-t-Test bzw. einen gepaarten t-Test innerhalb der Gruppen. Vergleiche zwischen den Kollektiven realisierten wir über einen gerichteten einseitigen Zweistichproben-t-Tests zwischen den jeweiligen Kontrasten, die zuvor durch individuelle Fixed-Effects-Analysen generiert wurden. Im Random-Effects-Modell wurde für die Voxels der Gruppenanalyse ein Schwellenwert von  $P = 0,001$  (unkorrigiert) festgelegt; außerdem galt ein ausdehnungsräumlicher Schwellenwert von 5 Voxels. Eine post-hoc-Korrektur nach multiplen Vergleichen war nicht notwendig, da die Lokalisation der Zielregionen festgelegt war.

Folgende Bedingungen sind statistisch analysiert worden:

- a. Farbige Stimuli im Vergleich zu achromatischen Stimuli in der Kontrollgruppe
- b. Farbige Stimuli im Vergleich zu achromatischen Stimuli im Patientenkollektiv
- c. Farbige Stimuli im Vergleich zu achromatischen Stimuli: ein Vergleich der beiden Gruppen
- d. Vergleich kontrastreiche > kontrastarme Stimuli bei den Probanden
- e. Vergleich kontrastreiche > kontrastarme Stimuli bei den Patienten mit Achromatopsie
- f. Kontrastreiche verglichen mit kontrastarmen achromatischen Stimuli bei den Probanden im Vergleich zu den Patienten
- g. Vergleich kontrastreiche – kontrastarme Stimuli bei den Patienten mit Achromatopsie im Vergleich zur Kontrollgruppe
- h. Aktivierung bei achromatische Stimuli in beiden Gruppe

---

<sup>1</sup> full width half maximum

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der fMRT

#### (a) Farbige Stimuli im Vergleich zu achromatischen Stimuli in der Kontrollgruppe

Zur Lokalisierung der Areale, die für die Farbwahrnehmung verantwortlich sind, wurde die Kontrollgruppe untersucht; wir verglichen farbliche mit nicht farblichen kontrastreichen Stimuli mittels eines gepaarten t-Tests. Die Farbwahrnehmung aktivierte bei den Probanden ein Netzwerk von Bereichen, darunter bilateralen Regionen im Okzipitallappen, der linke posteriore Gyrus fusiformis (V4 Region) und der rechte Gyrus parahippocampalis (s. Tab.2, Abb.10). Zusätzlich wurden der posteriore Gyrus cinguli so wie inferiore prämotorische Bereiche aktiviert.

| Anatomische Areale           | BA | Seite  | Talairach Koordinaten |      |     |
|------------------------------|----|--------|-----------------------|------|-----|
|                              |    |        | x                     | y    | z   |
| Gyrus frontalis medius       | 9  | Rechts | 48                    | 14   | 30  |
| Gyrus precentralis           | 6  | Links  | -48                   | 1    | 32  |
| Gyrus cinguli                | 24 | Rechts | 4                     | -18  | 34  |
| Okzipitallappen<br>Cuneus    | 18 | Links  | -15                   | -101 | 9   |
| Okzipitallappen<br>lingualis | 18 | Links  | -15                   | -97  | -5  |
| Gyrus okzipitalis medius     | 18 | Rechts | 20                    | -96  | 9   |
| Gyrus fusiformis             | 19 | Links  | -26                   | -75  | -12 |
| Gyrus lingualis              | 17 | Rechts | 16                    | -91  | 1   |
| Gyrus fusiformis             | 37 | Rechts | 36                    | -56  | -7  |
| Gyrus parahippocampalis      | 37 | Rechts | 33                    | -39  | -11 |

Tabelle 2 zeigt die Talairach Koordinaten der Aktivierungs-Cluster. Mit Hilfe des Anatomie Toolbox wurden die korrespondierenden Brodmann-Areale (BA) und die anatomische Lokalisation identifiziert.

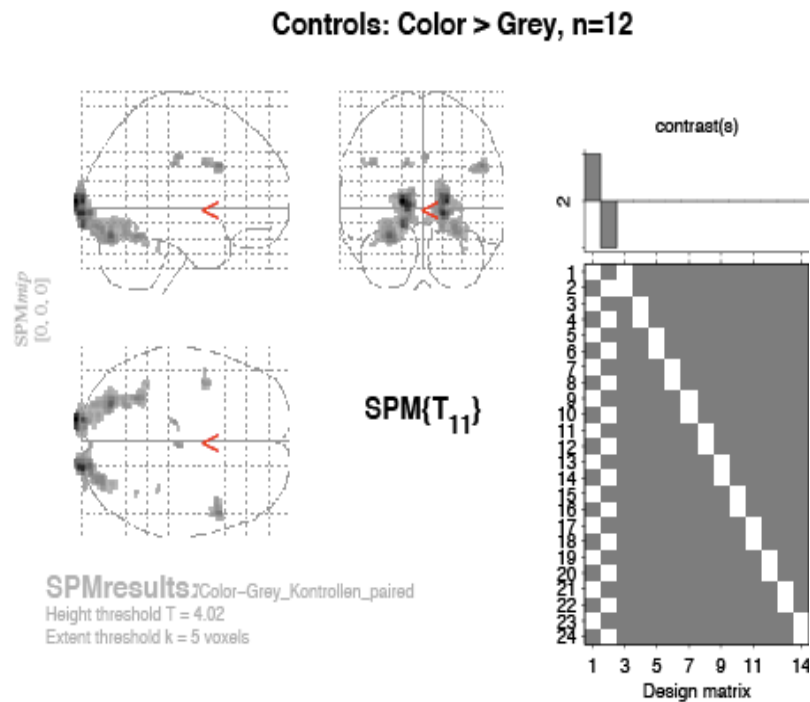


Abb.10 Ein gepaarter t-Test von farblichen gegen stark kontrastierten nicht-farblichen Stimuli wurde in der Kontrollgruppe durchgeführt. Es zeigt sich eine bilaterale Aktivierung im Okzipitallappen und inferioren Temporallappen, im posterioren Gyrus cinguli, sowie auch in inferiore prämotorische Arealen.

## (b) Farbige Stimuli im Vergleich zu achromatischen Stimuli im Patientenkollektiv

Im Gegensatz zur Kontrollgruppe wurden bei Patienten mit vollständiger Achromatopsie nach dem Vergleich farbiger und achromatischer Stimuli keine Aktivierungs-Cluster beobachtet (Abb. 11).

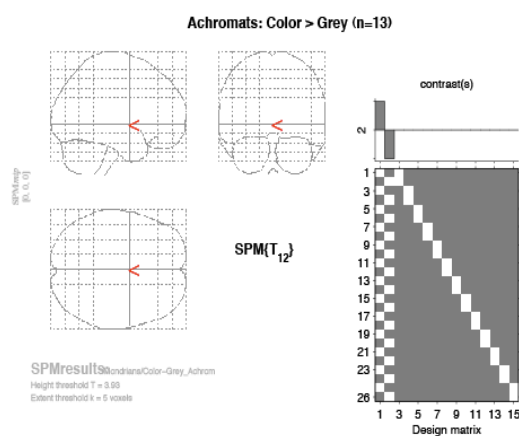


Abb.11 Gepaarter t-Test bei Patienten mit vollständiger Achromatopsie nach dem Vergleich farbiger und achromatischer Stimuli zeigte keine Aktivierungs-Cluster als Zeichen dass die Patienten keine Farben erkennen können.

### (c) Farbige Stimuli im Vergleich zu achromatischen Stimuli: ein Vergleich der beiden Gruppen

Eine Gruppenanalyse, in der farbige mit achromatischen Stimuli zwischen Probanden und Patienten mit Achromatopsie verglichen wurden, zeigte Aktivierungcluster in den Farbwahrnehmungsarealen der Kontrollgruppe wie oben festgestellt (Tab.3, Abb.12).

| Anatomische Areale       | BA | Seite  | X   | Y   | z   |
|--------------------------|----|--------|-----|-----|-----|
| Gyrus fusiformis         | 19 | links  | -26 | -75 | -11 |
| Gyrus lingualis          | 18 | links  | -15 | -97 | -4  |
| Cuneus                   | 18 | rechts | 14  | -99 | 2   |
| Gyrus okzipitalis medius | 18 | rechts | 27  | -83 | -7  |

Tabelle 3 präsentiert die Areale vom Farbwahrnehmungseffekt nach dem Vergleich farbiger mit achromatischen Stimuli bei den Probanden und Patienten mit Achromatopsie.

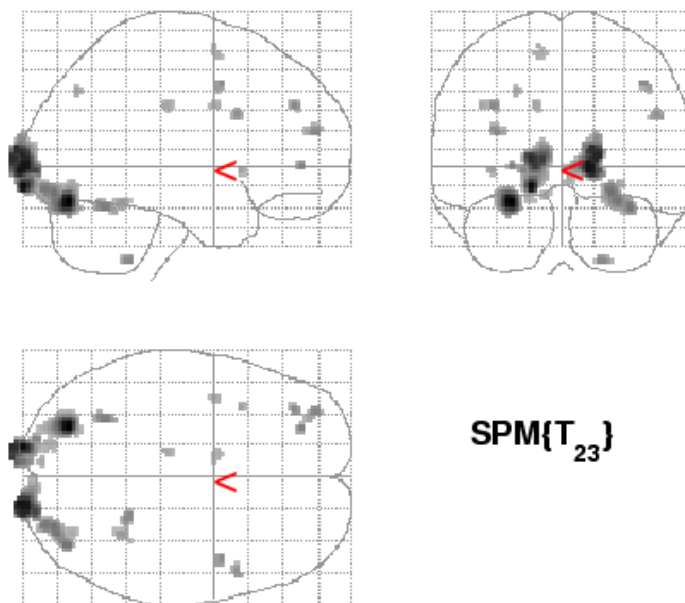


Abb.12: Der Farbwahrnehmungseffekt (farbig) gegenüber (kontrastreich)) im Gruppenvergleich (Kontrollgruppe gegenüber Patienten mit Achromatopsie) zeigte sich als scharfer Kontrast in den Arealen mit Farbbezug. Nachweis einer bilateralen Aktivierung im Gyrus okzipitalis medius (V2) sowie im linken Gyrus fusiformis (V4) in der Kontrollgruppe.

#### (d) Vergleich kontrastreiche > kontrastarme Stimuli bei den Probanden

Der Vergleich von kontrastarme vs kontrastreiche Stimuli bei den Probanden zeigte Aktivierung unter anderem im limbischen System (Tab.4, Abb.13)

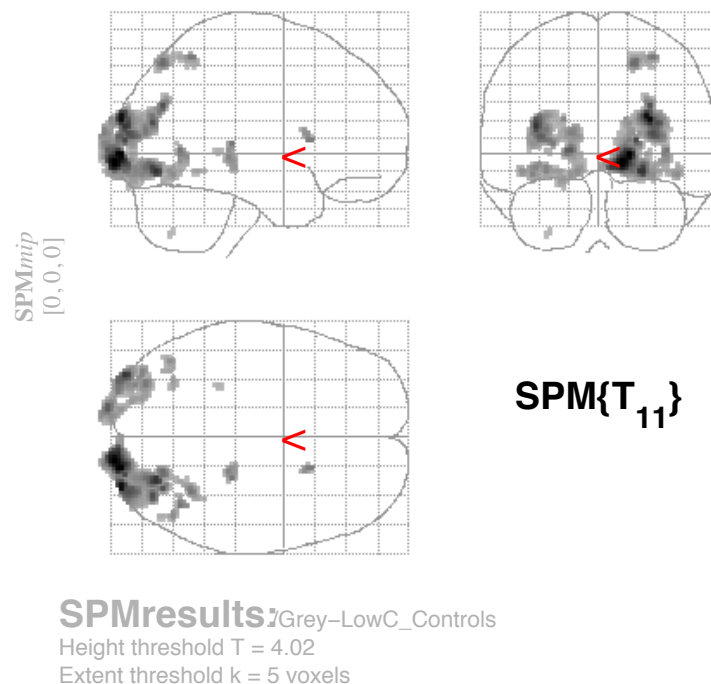


Abb.13 zeigt präsentiert die Aktivierung Areale nach dem Vergleich kontrastreiche-kontrastarme Stimuli bei den Probanden

| Anatomische Areale          | BA | Seite  | x   | Y   | Z  |
|-----------------------------|----|--------|-----|-----|----|
| Cuneus                      | 17 | rechts | 14  | -95 | 0  |
| Cuneus                      | 17 | rechts | 18  | -91 | 4  |
| Gyrus okzipitalis medius    | 19 | rechts | 30  | -90 | 21 |
| Gyrus okzipitalis medius    | 19 | rechts | -36 | -88 | 18 |
| Cuneus                      | 18 | links  | -15 | -98 | 6  |
| Gyrus okzipitalis medius    | 18 | links  | -16 | -99 | 14 |
| Precuneus                   | 7  | rechts | 21  | -66 | 46 |
| Lobulus parietalis superior | 7  | rechts | 33  | -50 | 50 |
| Precuneus                   | 7  | rechts | 27  | -56 | 50 |
| Thalamus                    | -  | rechts | 23  | -30 | 9  |
| Thalamus                    | -  | rechts | 19  | -32 | 5  |
| Gyrus okzipitalis medius    | 19 | links  | -30 | -77 | 16 |
| Gyrus temporalis medius     | 37 | rechts | 40  | -59 | 6  |
| Gyrus okzipitalis medius    | 37 | rechts | 46  | -64 | -5 |
| Nucleus caudatus            | -  | rechts | 17  | 14  | 9  |
| Gyrus temporalis inferior   | 37 | links  | -44 | -66 | -3 |
| Gyrus lingualis             | 19 | links  | -31 | -63 | -2 |
| Gyrus parahippocampalis     | 19 | rechts | 35  | -50 | -3 |
| Hippocampus                 | -  | rechts | -28 | -38 | 5  |

*Tab.4 präsentiert die Aktivierung Areale nach dem Vergleich kontrastreiche-kontrastarme Stimuli bei den Probanden*

**(e) Vergleich kontrastreiche > kontrastarme Stimuli bei den Patienten mit Achromatopsie**

Der Vergleich zeigte Aktivierungskluster unter anderem im Okzipitallappen und im inferioren Okzipito-Temporallappen; Talairach-Koordinaten (siehe Tabelle 5, Abb.14).

| Anatomische Lokalisation   | BA | Seite  | Talairach Koordinaten |     |     |
|----------------------------|----|--------|-----------------------|-----|-----|
|                            |    |        | X                     | y   | z   |
| Gyrus okzipitalis medius   | 19 | linke  | -28                   | -88 | 11  |
| Gyrus okzipitalis medius   | 18 | linke  | -14                   | -99 | 17  |
| Gyrus okzipitalis medius   | 18 | linke  | -18                   | -92 | 9   |
| Gyrus lingualis            | 18 | rechte | 26                    | -69 | -5  |
| Gyrus okzipitalis medius   | 19 | rechte | 37                    | -76 | 14  |
| Gyrus okzipitalis inferior | 19 | rechte | 41                    | -77 | -3  |
| Gyrus fusiformis           | 19 | rechte | 41                    | -66 | -9  |
| Gyrus temporalis inferior  | 20 | linke  | -35                   | -7  | -45 |
| Parietallappen Precuneus   | 39 | rechte | 33                    | -64 | 35  |
| Parietallappen Precuneus   | 7  | rechte | 27                    | -59 | 34  |
| Parietallappen Precuneus   | 7  | linke  | -24                   | -67 | 26  |
| Gyrus temporalis medius    | 39 | rechte | 33                    | -67 | 29  |

*Tab.5 präsentiert die Aktivierung Areale nach dem Vergleich kontrastreiche>kontrastarme Stimuli bei den Patienten*



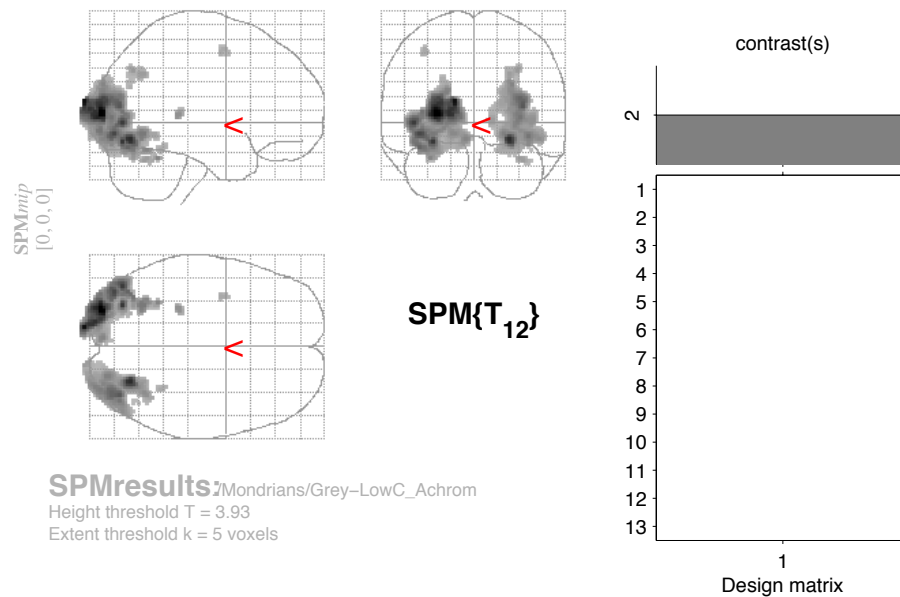


Abb. 14 Der Vergleich kontrastreiche gegenüber kontrastarme Stimuli führte zu einer gesteigerten Aktivierung des Okzipitallappens und des okzipito-inferior-Temporallappens bei Patienten mit Achromatopsie

#### f) Kontrastreiche verglichen mit kontrastarmen achromatischen Stimuli bei den Probanden im Vergleich zu den Patienten

Nach dem Vergleich kontrastreiche gegenüber kontrastarme Stimuli beobachteten wir in der Kontrollgruppe im Vergleich zu den Patienten, einen Anstieg des fMRI BOLD-Signals im linken Gyrus parahippocampalis; Talairach-Koordinaten: (-29(x), -51(y), 7(z))(BA:30) (Abb.15).

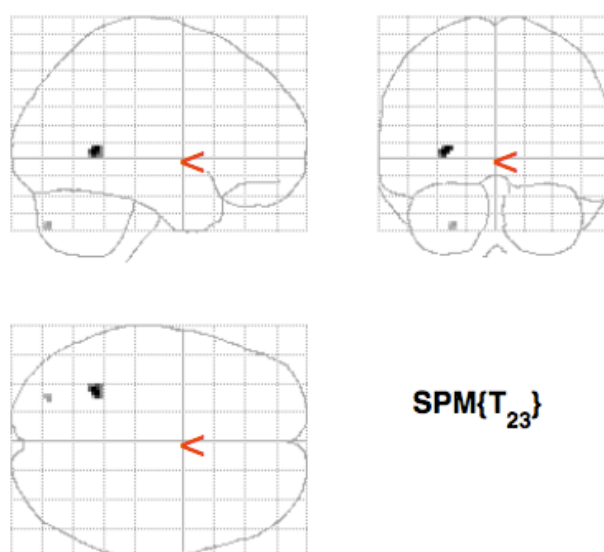


Abb.15 Der Vergleich kontrastreich – kontrastarm Kontrollgruppe> Patienten zeigte Aktivierungscluster im linken Gyrus parahippocampalis in der Kontrollgruppe.

**g) Vergleich kontrastreiche > kontrastarme Stimuli bei den Patienten mit Achromatopsie im Vergleich zur Kontrollgruppe**

Andererseits entspricht die Lage des durch Kontrast ausgelösten Aktivierungsmusters (Vergleich kontrastreich - kontrastarm) bei Patienten mit Achromatopsie im Vergleich zur Kontrollgruppe Arealen mit Farbbezug. Die Patienten wiesen Aktivierungsareale im Gyrus Fusiformis auf; Talairach-Koordinaten:-26(x),-68(y),-7(z);BA18, was mit V4 (Zeki S et al 1998;Bartels A, 2000; Tootell RB et al 2001) korreliert.

Tabelle 6 und Abb.16a,16b zeigen die Aktivierungscluster, die nach dem Vergleich kontrastreich - kontrastarm zwischen Patienten und Kontrollgruppe beobachtet wurden.

| Anatomische Areale         | BA | Seite  | Talairach Koordinaten |     |    |
|----------------------------|----|--------|-----------------------|-----|----|
| Gyrus okzipitalis medius   | 18 | links  | -28                   | -95 | 8  |
| Gyrus fusiformis           | 19 | links  | -44                   | -72 | 4  |
| Gyrus okzipitalis inferior | 19 | links  | -38                   | -80 | -1 |
| Gyrus fusiformis           | 19 | rechts | 26                    | -68 | -7 |
| Gyrus okzipitalis medius   | 19 | rechts | 30                    | -93 | 7  |
| Gyrus okzipitalis medius   | 19 | rechts | 32                    | -81 | 6  |

*Tabelle 6 zeigt die durch Kontrast (kontrastreich - kontrastarm) ausgelösten Aktivierungsareale nach dem Vergleich zwischen Patienten und Kontrollgruppe.*

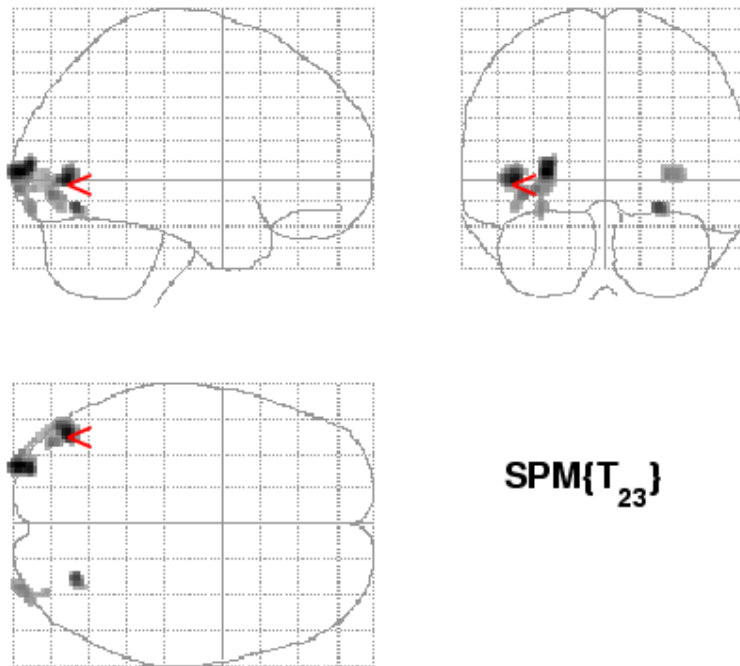


Abb16a

**Abbildungen 16a u. 16b** zeigen die durch Kontrast (kontrastreich > kontrastarm) ausgelösten Aktivierungsareale nach dem Vergleich zwischen Patienten und Kontrollgruppe.

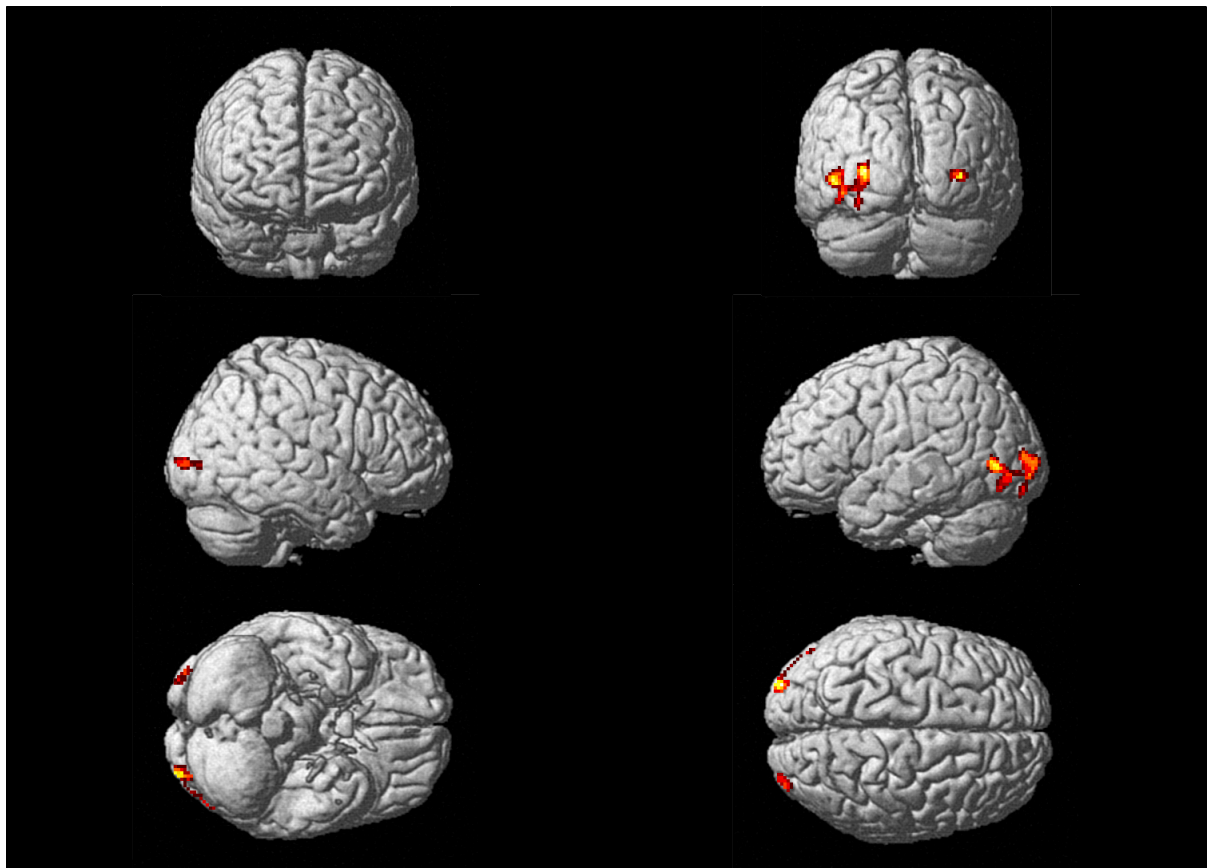
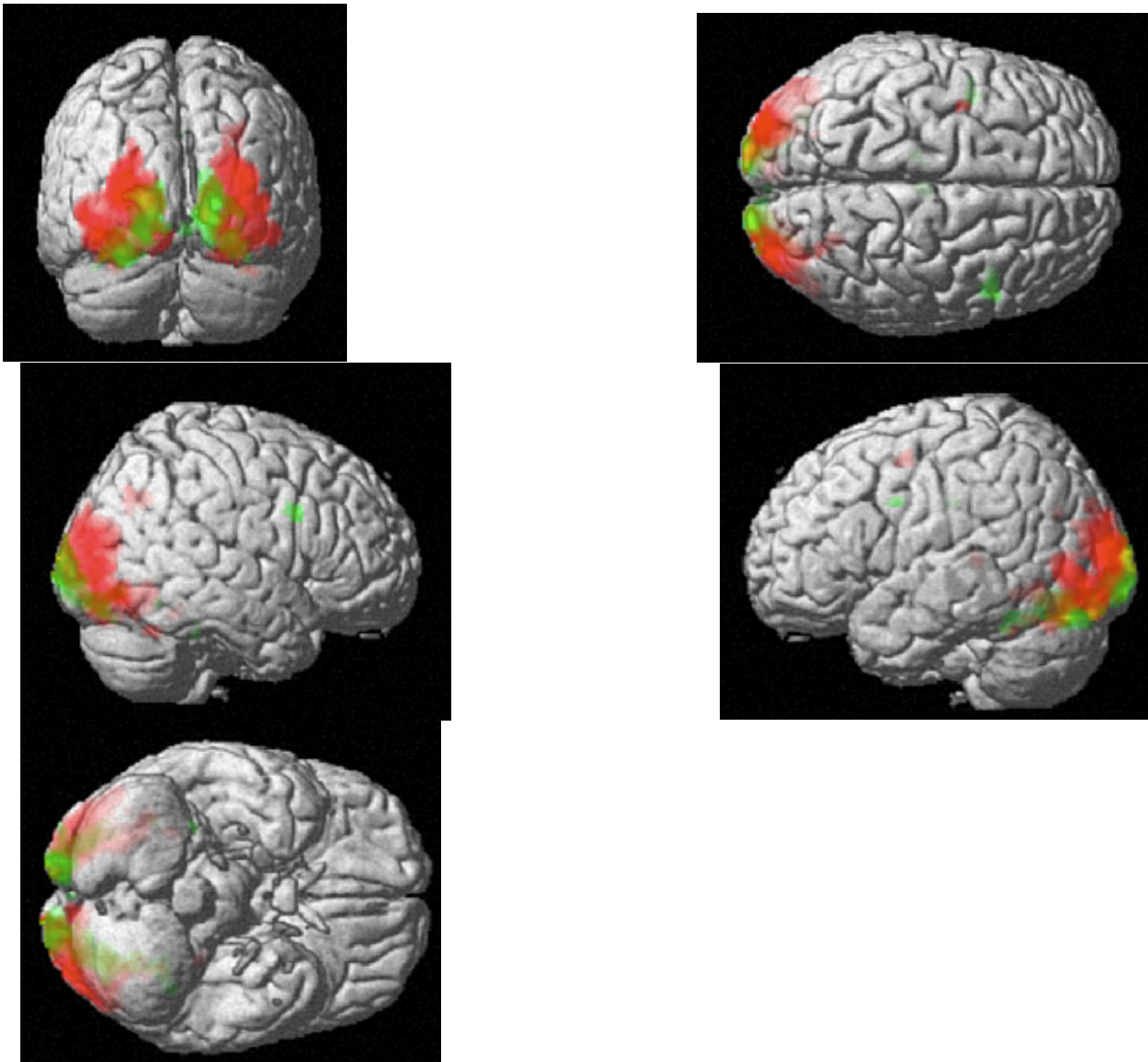


Abb16b

## h) Aktivierung bei achromatische Stimuli in beiden Gruppen



*Abb17: Rot zeigt die Aktivierung nach dem Vergleich achromatischer Stimuli mit hohem und geringem Kontrast bei Patienten; Grün zeigt denselben Vergleich in der Kontrollgruppe. Wie oben veranschaulicht bewirkt Kontrast eine Aktivierung des primären visuellen Kortex in der Kontrollgruppe, während die Aktivierungsareale bei den Patienten mehr ventral zu lokalisieren waren. Gelb zeigt die Aktivierung in beiden Gruppen.*

*In dieser Abbildung wird die Plastizität des Gehirns bei fehlenden farbigen Input dargestellt.*

## 4.2 Ergebnisse der Voxel-basierten Morphometrie

Die VBM zeigte eine signifikante ( $p < 0,001$ ) Minderung der grauen Substanz der Patienten in folgenden Arealen:

Tab.7: Cluster 1 (1063 Vox): GM Probanden>Achromats (  $T > 3.50$ )

| T    | x   | y   | z   | Lokalisation                      |
|------|-----|-----|-----|-----------------------------------|
| 4,70 | -54 | -70 | -8  | linker Gyrus okzipitalis inferior |
| 4,30 | -55 | -65 | -10 | linker Gyrus temporalis inferior  |
| 4,25 | -55 | -63 | -11 | linker Gyrus temporalis inferior  |
| 4,20 | -56 | -61 | -11 | linker Gyrus temporalis inferior  |

Tab.8: Cluster 2 (337 Vox): GM Probanden>Achromats (  $T > 3.50$ )

| T    | x   | y  | z  | Lokalisation                        |
|------|-----|----|----|-------------------------------------|
| 5,64 | -30 | 11 | 57 | linker Gyrus frontalis medius, BA 6 |
| 5,14 | -30 | 6  | 62 | linker Gyrus frontalis medius, BA6  |
| 3,64 | -31 | 3  | 64 | linker Gyrus frontalis medius, BA6  |

Tab.9: Cluster 3 (285 Vox): GM Probanden>Achromats (  $T > 3.50$ )

| T    | x  | y  | z   | Lokalisation                               |
|------|----|----|-----|--|
| 4,77 | 20 | -9 | -18 | Hippocampus u. Corpus amygdaloideum rechts |

Tab.10 :Cluster 4 (234 Vox): GM Probanden>Achromats (  $T > 3.50$ )

| T    | x  | y  | z   | Lokalisation                   |
|------|----|----|-----|--------------------------------|
| 4,00 | 31 | 13 | -29 | medialer Temporallappen rechts |
| 3,84 | 36 | 16 | -31 | medialer Temporallappen rechts |
| 3,82 | 37 | 15 | -30 | medialer Temporallappen rechts |

Tab.11: Cluster 5 (230 Vox): GM Probanden>Achromats (  $T > 3.50$ )

| T    | x   | y   | z   | Lokalisation               |
|------|-----|-----|-----|----------------------------|
| 4,41 | -18 | -13 | -19 | Hippocampus links          |
| 3,77 | -13 | -11 | -18 | Corpus amygdaloideum links |

Tab.12: Cluster 6 (163 Vox): GM Probanden>Achromats (  $T > 3.50$ )

| T    | x  | y   | z   | Lokalisation                     |
|------|----|-----|-----|----------------------------------|
| 3,92 | 41 | -85 | -13 | Rechter Gyrus lingualis, BA: hv4 |

Tab.13: Cluster 7 (81 Vox): GM Probanden>Achromats (  $T > 3.50$ )

| T    | x  | y  | z   | Lokalisation           |
|------|----|----|-----|------------------------|
| 3,82 | 50 | 17 | -19 | rechter Temporallappen |

Tab.14: Cluster 8 (47 Vox): GM Probanden&gt;Achromats ( T&gt; 3.50)

| T    | x  | y   | z  | Lokalisation   |
|------|----|-----|----|--|
| 4,09 | 56 | -32 | 36 | rechter Gyrus supramarginalis, inferior Parietallappen |

Tab.15: Cluster 9 (36 vox): GM Probanden&gt;Achromats ( T&gt; 3.50)

| T    | x  | y  | z  | Lokalisation  |
|------|----|----|----|---|
| 3,96 | 42 | 19 | 15 | rechter Gyrus frontalis inferior (pars Triangularis), BA:45, 44 |

Tab. 16: Cluster 10 (28 Vox): GM Probanden&gt;Achromats ( T&gt; 3.50)

| T    | x  | y   | z  | Lokalisation  |
|------|----|-----|----|---|
| 3,75 | -4 | -71 | 45 | linker Precuneus, Lobulus parietalis superior , BA:7A |

Tab.17: Cluster 11 (28 Vox): GM Probanden&gt;Achromats ( T&gt; 3.50)

| T    | x  | y  | z  | Lokalisation           |
|------|----|----|----|------------------------|
| 4,17 | -7 | 55 | -1 | linker Gyrus orbitalis |
| 3,63 | -7 | 52 | -4 | linker Gyrus orbitalis |

Tab.18:Cluster 12 (26 Vox): GM Probanden&gt;Achromats ( T&gt; 3.50)

| T    | x | y   | z  | Lokalisation   |
|------|---|-----|----|--|
| 3,77 | 4 | -69 | 69 | Right Precuneus, Lobulus parietalis superior , BA:7A |

Tab.19: Cluster 13 (23 Vox): GM Probanden&gt;Achromats ( T&gt; 3.50)

| T    | x   | y  | z  | Lokalisation                                 |
|------|-----|----|----|--|
| 3,77 | -22 | -8 | 71 | linker Gyrus frontalis superior, BA: Areal 6 |

Tab.20: Cluster 14 (23 Vox): GM Probanden&gt;Achromats ( T&gt; 3.50)

| T    | x  | y   | z  | Lokalisation                                  |
|------|----|-----|----|---|
| 3,92 | 21 | -11 | 71 | rechter Gyrus frontalis superior, BA: Areal 6 |

Die folgende Abbildungen 18a, 18b, 18c, 18d u. 18e stellen die Clusters mit einer signifikanten Minderung der grauen Substanz bei den Patienten dar.

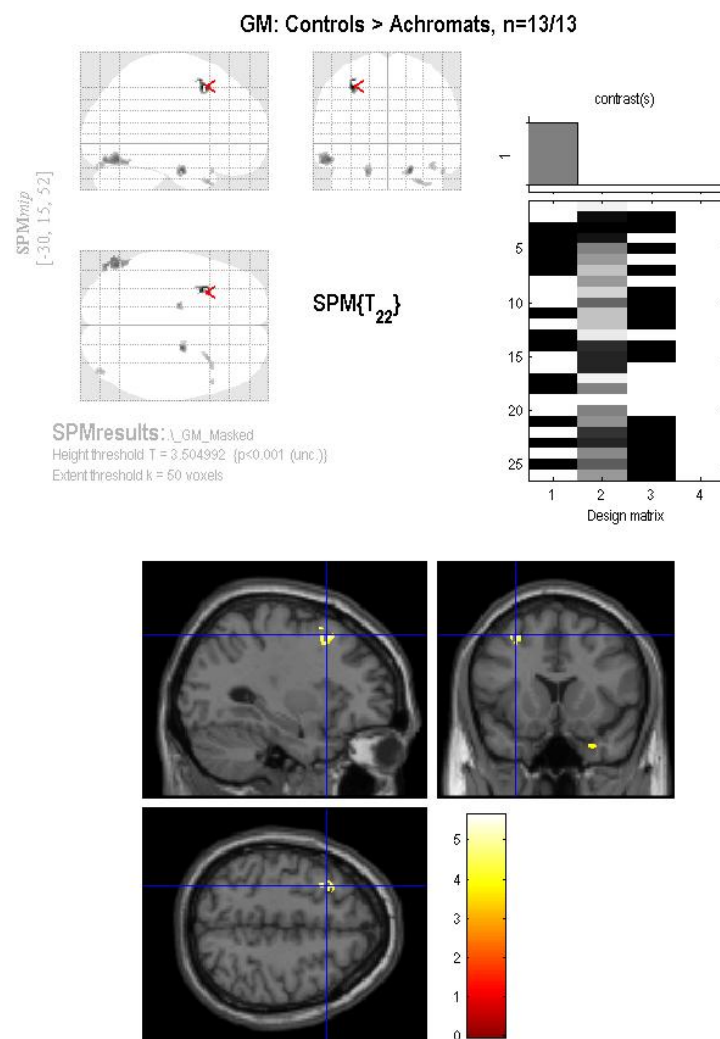


Abb.18a: VBM zeigte eine Minderung der grauen Substanz im linken „frontal eye field“ (FEF)

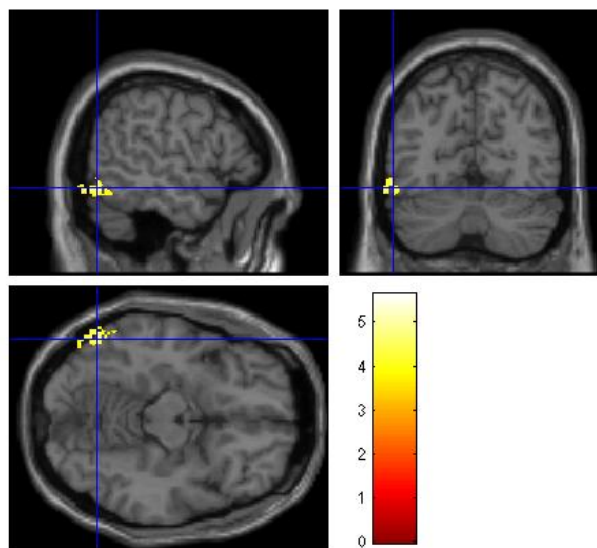
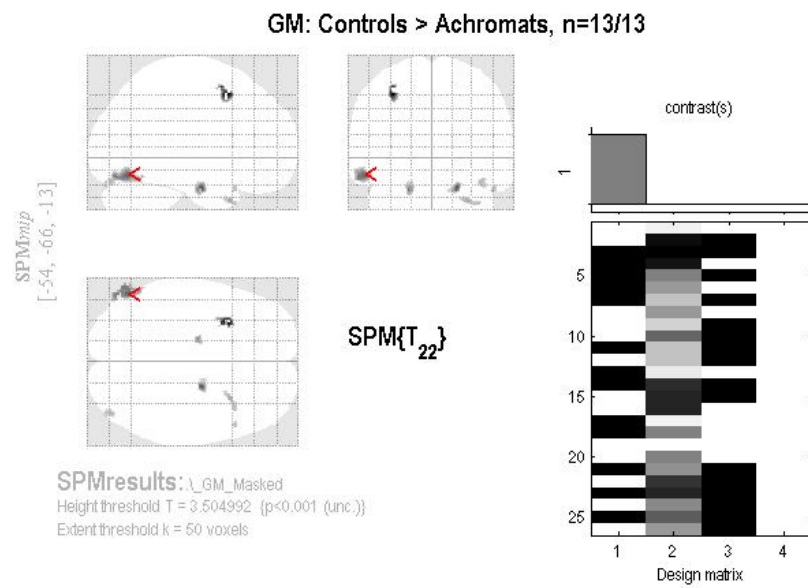


Abb18b: VBM zeigte eine Minderung der grauen Substanz im linken Gyrus fusiformis



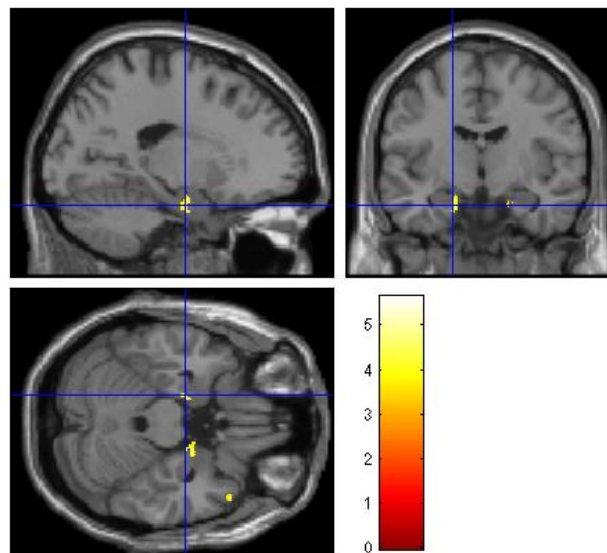
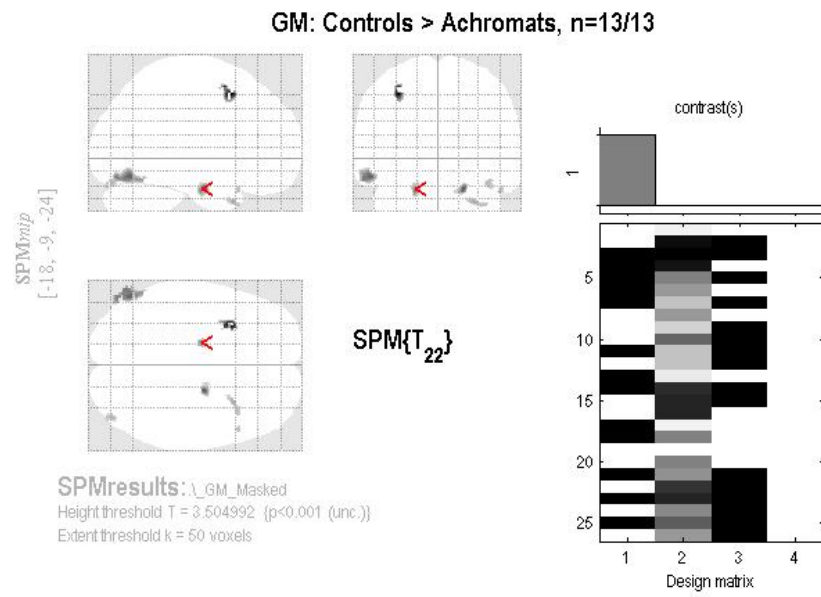


Abb18c: Minderung der grauen Substanz bei den Patienten im Bereich des linken Hippocampus

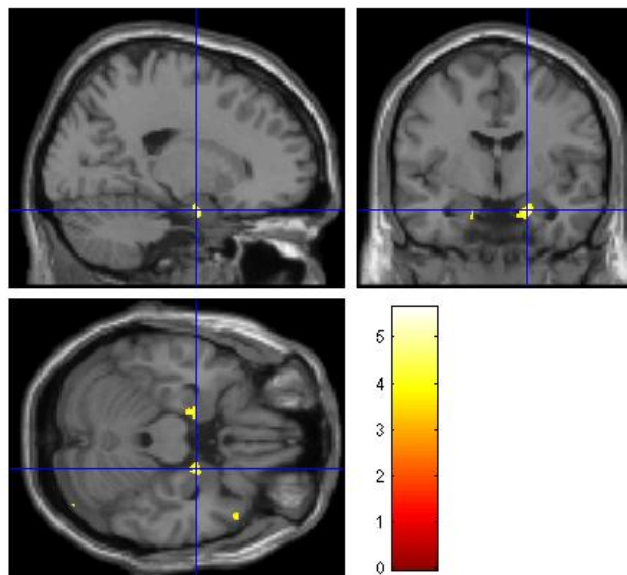
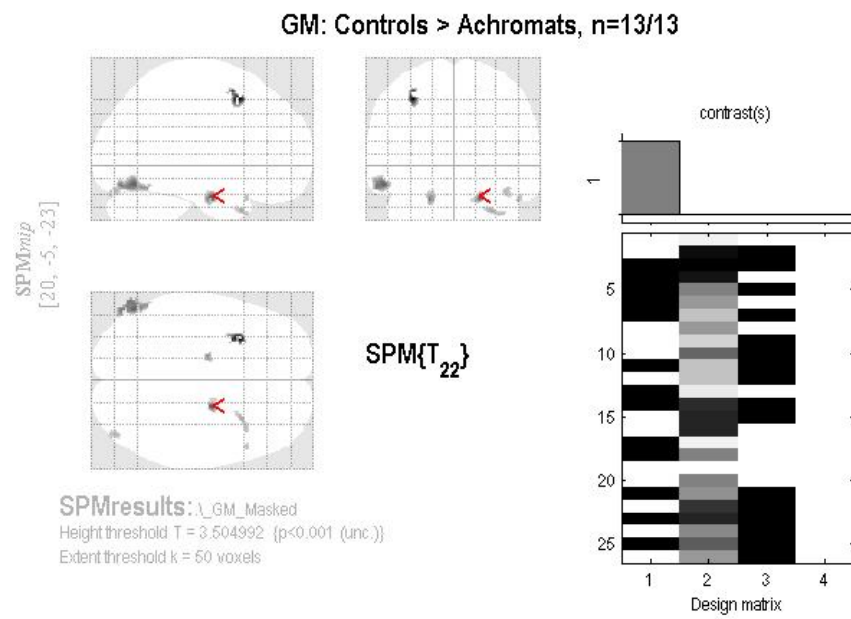


Abb 18d: Minderung der grauen Substanz bei den Patienten im rechten Hippocampus

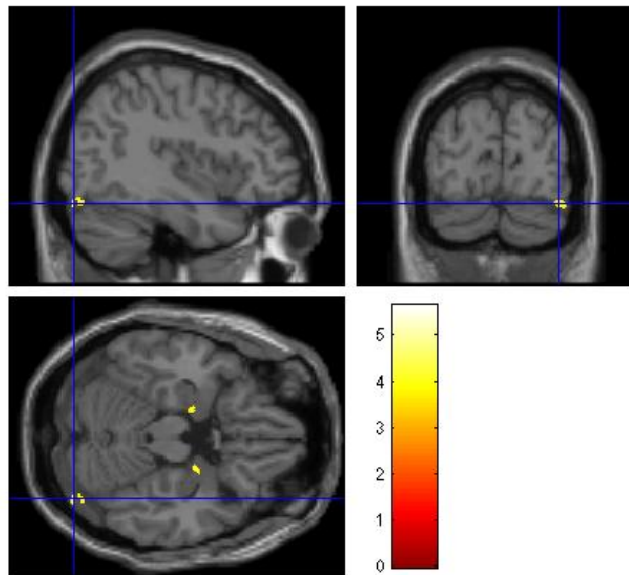
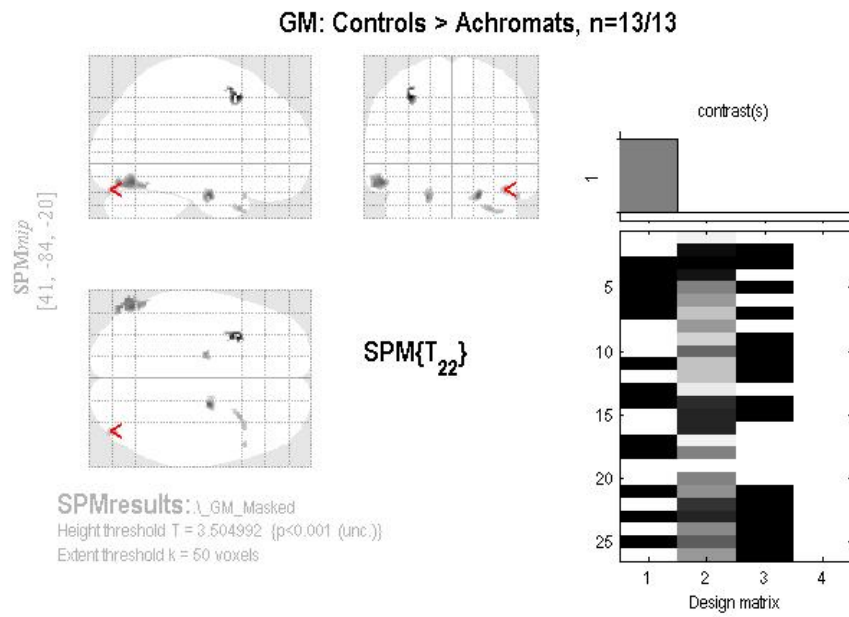


Abb 18e: Die morphometrische Analyse zeigte eine Minderung der grauen Substanz im rechten Gyrus okzipitalis inferior, im Farbverarbeitungs-Areal (V4v).

## 5. Diskussion und Schlussfolgerung

Achromatopsie ist eine seltene kongenitale Augenerkrankung mit einer Prävalenz von 1 zu 30.000. Patienten mit Achromatopsie, denen alle oder die meisten Farbinformationen von den Zapfen fehlen, bieten eine einzigartige Möglichkeit zur Untersuchung des Kortex des Gehirns, der auf die Verarbeitung der Farbwahrnehmungen spezialisiert ist. In diesem Zusammenhang interessiert auch die Frage, wie sich die Sehrinde in Reaktion auf farblose visuelle Wahrnehmungen reorganisiert. Achromatopsie-Patienten leben in einer Welt für Farbsehende und sind deshalb gezwungen, Farbinformationen aus Kontrastunterschieden zu extrahieren<sup>62</sup>. Vorläufige Beobachtungen haben Anzeichen einer gesteigerten Kontrastsensibilität bei Farbenblindheit durch kortikale Umstrukturierung erbracht<sup>11</sup>. Die Untersuchung der Plastizität des Gehirns könnte uns bei einem besseren Verständnis der kortikalen Farbdekodierung helfen. Zur Beantwortung dieser Fragen haben wir funktionelle und morphometrische KST Untersuchungen bei Probanden und Achromatopsiepatienten durchgeführt.

### 5.1. fMRT

Ein weitaus größerer Teil des Okzipitallappens wird mobilisiert, wenn wir farbige Objekte im Vergleich zu Farben in einem abstrakteren Sinn betrachten, wie sie in den mehrfarbigen Stimuli vorliegen. Farbensehen hängt vollständig von den Zapfen ab. Die Stäbchen sind für die Seh Wahrnehmung unter skotoptischen Bedingungen verantwortlich, also bei dämmrigen Licht, wenn die Konturen der Umwelt verschwimmen und die Farben verschwinden. Da Patienten mit Achromatopsie aller Zapfen beraubt sind und deshalb unter skotopischen Bedingungen leben, verwendeten wir zur visuellen Stimulierung bei dem fMRT Paradigma ein Set von Rechtecken mit einem konstanten durchschnittlichen Luminanzkontrast zwischen den Blöcken; der chromatische Kontrast zwischen den Blöcken wurde von uns moduliert. Unter den kontrastarmen Bedingungen war nur die Helligkeitsverteilung um denselben Mittelwert herum reduziert, nicht aber die Helligkeit der Tafel selbst. Deshalb wurden die Zellen, die nur auf Luminanzänderungen ansprechen, nicht aktiviert.

### a) Vergleich farbiger mit achromatischen Stimuli in der Kontrollgruppe

In unserer Studie definierten wir die für die Farbwahrnehmung zuständigen Kortextbereiche durch einen Vergleich zwischen chromatischen und achromatischen Stimuli in der Kontrollgruppe.

Es ist bewiesen dass die Verarbeitung von Farbinformationen sich in mehreren Kortextbereichen abspielt; sie beginnt in der Retina und durchläuft dann die Bereiche V1, V2 und höhere Areale einschließlich V4, des Okzipitallappens<sup>10</sup>.

Wir beobachteten eine Aktivierung in zahlreiche Hirnregionen einschließlich V1. Engel et al.<sup>42</sup> stellten zuerst eine Verbindung von V1 mit der Farbwahrnehmung her; Engel maß die Reaktionen des Bereichs V1, um die Farb-Stimuli zu kalibrieren, und wies bei Opponenten Stimuli eine stärkere Aktivierung je Einheit Zapfenkontrast als bei reinen Luminanz-Stimuli nach.

Zusätzlich beobachteten wir Aktivierung im V4 Areal des Okzipitallappens, sowie unmittelbar ventral davon, in Regionen die durch manche Forscher als V4v und durch andere als V8 und V4a bezeichnet worden sind. V4v ist hauptsächlich für die Farbwahrnehmung verantwortlich. Zur Überprüfung unserer Ergebnisse wurden die Talairach-Koordinaten mit den Talairach-Koordinaten anderen Studie verglichen. Die Talairach-Koordinaten in unserer Studie entsprechen V4 und den anterioren Regionen mit Namen V4v, V4a oder VO, was wiederum den Talairach-Koordinaten zahlreicher anderer Studien entspricht<sup>140, 79, 109, 19</sup>.

Die Einbeziehung des Bereichs V4 bei der Farbwahrnehmung rührte ursprünglich von neurologischen Fällen her, in denen ventrale kortikale Läsionen einen spezifischen Verlust des Farbsehvermögens bewirkten<sup>157</sup>. Gestützt wurde diese Annahme auch durch „Farbaustausch“-Experimente, bei denen das Hinzufügen eines Isoluminanz-Musters zu einem monochromen Luminanzmuster eine starke Reaktion in V4 hervorrief<sup>159, 16</sup>.

Während über die Grenzen zwischen V1, V2, V3 Einigkeit herrscht, ist die Organisation der menschlichen Sehrinde darüber hinaus jedoch Gegenstand der Diskussion, wobei mehrere Modelle vorgeschlagen werden. Ein Modell - hV4 (human V4) – stammt von Wade et al.<sup>150</sup>. Ein zweites Modell (V8) wurde von Hadjikhani vorgestellt<sup>61</sup>. V8, ursprünglich als „der Farbbereich des Menschen beschrieben, wird heute nicht mehr als zulässige Teil eines visuellen Felds anerkannt und überlappt sich wahrscheinlich mit den visueller Areale von hV4 und VO<sup>151</sup>Die Verarbeitung von Farbwahrnehmungen erstreckt sich höchstwahrscheinlich über alle diese Areale.

Wandell et al.<sup>152 153</sup> postuliert, dass die visuellen Felder in mehreren Clustern organisiert seien. Wandell et al.<sup>153</sup> vermuten, dass jeder Cluster eine oder mehrere Gruppen von visuellen Areale mit ähnlichen Berechnungsfunktionen enthält.

Weitere Aktivierungs-Areale zeigten sich in den präfrontalen Kortex. Für den präfrontalen Kortex wird eine wichtige Rolle bei der Entscheidungsfindung angenommen; zudem geht man von starken reziproken Verbindungen mit dem anterioren inferioren temporalen Kortex aus<sup>154</sup>, der letzten Stufe der Farbwahrnehmungs-Verarbeitung.

Schließlich wird die Aktivierung des posterioren Gyrus cinguli mit der räumlichen-visuellen und sensomotorischen Verarbeitung in Zusammenhang gebracht<sup>70</sup>.

#### **b) Vergleich isoluminanter farbiger mit achromatischen kontrastreichen Stimuli im Patientenkollektiv**

Im Patientenkollektiv wurde nach dem Vergleich farbiger und achromatischer Stimuli mit derselben mittleren Intensität kein zusätzlicher Aktivierungs-Cluster entdeckt. Das deutet darauf hin, dass vollständig Farbenblinde überhaupt nicht zwischen Farbveränderungen unterscheiden können wenn die Luminanz konstant bleibt. Da Patienten mit Achromatopsie ohne jegliche Zapfen auskommen müssen, erwarteten wir keinerlei Aktivierungs-Cluster; daher war dieser Zustand auch ein Belegfaktor bei der Verifizierung der Genauigkeit der Studie.

#### **c) Vergleich farbiger und kontrastreicher farbloser isoluminanz-Stimuli zwischen Kontrollgruppe und Patientenkollektiv**

Nach dem Vergleich farbiger mit farblosen Stimuli zwischen den beiden Gruppen stellten wir Aktivierungs-Cluster in den Farbwahrnehmungsarealen fest.

Unser fMRT-Paradigma bestand aus mehreren scharf gegeneinander abgegrenzten Farben, die während des Versuchs Farbe und Kontrast veränderten, jedoch dieselbe mittlere Luminanz beibehielten; dadurch wurden sowohl die doppelt-opponenten Zellen als auch die komplex-äquiluminanten Zellen aktiviert, was zu einer Aktivierung primärer und sekundärer Farbkodierbereiche in der Kontrollgruppe führte.

Die komplex-äquiluminante Zellen haben eine hohe räumliche Schärfe, sind empfindlich für Luminanzkontrast und sind in der Lage, farbige Grenzen ungeachtet der Konfiguration der grenzbildenden Farben zu erkennen. Die doppelt-opponenten Neuronen die im V1(primärer visueller Kortex) lokalisiert sind, vergleichen die

Farbsignale über den visuellen Raum<sup>94, 26</sup>. Doppelt-opponente Rezeptorfelder wurden zuerst in der Retina von Goldfischen beschrieben<sup>35</sup>, konnten jedoch trotz intensive Forschung nicht bei Affen in der Retina oder im Corpus geniculatum laterale nachgewiesen werden. Doppelt-opponente Neuronen verdanken ihre Bezeichnung dem Umstand, dass ihre Rezeptorfelder sowohl chromatisch als auch räumlich opponent sind. Aufgrund ihrer spezialisierten Rezeptorfeld-Struktur sind doppelt-opponente Zellen Kandidaten für die neurale Basis von Farbkontrast und Farbkonstanz<sup>33 82</sup> und sind möglicherweise auch verantwortlich für die in V1 beobachteten Farbkontrasteffekte<sup>148</sup>. Die Existenz von doppelt-opponenten Zellen in V1 ist inzwischen von einer Reihe unabhängiger Forscher bestätigt worden<sup>26 75</sup>. Doppelt-opponente Neuronen sollten auf farbige Stimuli ansprechen, denen es an Luminanzkontrast mangelt<sup>27</sup>. Doch die farbliche „Vorliebe“ der meisten V1-Neuronen ist nur schwach ausgeprägt<sup>132</sup>. Diese starke Äquiluminanz-Reaktion wurde durch fMRT sowohl beim Menschen als auch beim Affen bestätigt<sup>42 28</sup>. Die meisten V1-Neuronen neben den doppelt-opponente Zellen sind ausrichtungselektiv, jede Zelle spricht auf einen Lichtstreifen mit einer bestimmten Ausrichtung an.

#### **d) Vergleich kontrastreiche-kontrastarme Stimuli bei den Probanden**

Der Vergleich zwischen kontrastreichen und kontrastarmen Stimuli zeigte Aktivierungs-Cluster im primären visuellen Kortex. Die Farbwahrnehmungsareale (V4) waren nicht aktiviert. Zusätzlich gab es eine teil-aktivierung des Limbischen Systems. Es ist interessant, dass bei der Morphometrie des Gehirns der Patienten, eine Reduktion der grauen Substanz des Gyrus temporalis medius sowie des limbischen Systems nachweisbar war.

#### **e) Vergleich kontrastreicher mit kontrastarmen Bedingungen bei Patienten mit Achromatopsie**

In unserer Studie verwendeten wir farbvariierende visuelle Stimuli unter photopischen Bedingungen (mit hoher Luminanz). Wir beobachteten bei Patienten mit Achromatopsie eine Aktivierung im Areal V1. Dieser Befund ist vereinbar mit den Ergebnissen von Baseler et al<sup>12</sup>. Baseler et al. zeigten in einer fMRT-Studie mit drei farbenblinden Patienten eine kortikale Reorganisation von V1 aufgrund der abnormalen visuellen Wahrnehmungen der Patienten. Die Autoren maßen in beiden Hemisphären von jedem Patienten mit Achromatopsie ein starkes Signal in der Region

des visuellen Kortex, die normalerweise die Foveola darstellt. Somit wurde die kortikale Zone im Gehirn der farbenblinden Patienten, die normalerweise von zentralen zapfenreichen Regionen des visuellen Feldes betrieben wird, durch Stäbchen-initiierte Informationen rekrutiert. Baseler et al. zeigten, dass die parafovealen Darstellungen bei den Stäbchen-Farbblinden eine weit größere kortikale Distanz abdecken als die entsprechende Darstellung bei Probanden der Kontrollgruppe unter skotopischen Bedingungen.

Darüber hinaus förderte der Vergleich zwischen farblosen kontrastreichen Stimuli und farblosen kontrastarmen Stimuli zwischen Patienten und Probanden Aktivierungs-Cluster in V4 sowie in Regionen unmittelbar anterior zu V4, V4v. In den oben genannten Aktivierungsbereichen haben Menschen mit normaler Farbsicht Zapfen-Input, folglich sind dies Farbkodierungsbereiche. In einer Studie von Hadjikhani et al.<sup>61</sup> wurde versucht, die verschiedenen Projektionen von Zapfen und Stäbchen im visuellen Kortex bei Probanden mit normalem Farbsehen aufzuzeigen. Unter skotopischen Bedingungen konnte eine mangelnde Darstellung von Stäbchen-Informationen im fovealen V1 sowie in V4 gezeigt werden. Die Tatsache, dass die Aktivität in V4 unter photopischen Bedingung zu steigen begann, und zwar ungefähr auf dem Niveau, auf dem Farbe gesehen wird, stärkt die Belege, dass der Bereich V4 durch farbvariierende Stimuli selektiv aktiviert wird.

Außerdem beobachteten wir wie erwartet eine Aktivierung in MT+, also einem kortikalen Bereich mit Stäbchen-Input, was mit den Ergebnissen der Studie von Hadjikhani et al. übereinstimmt. Hadjikhani et al. zeigten einen prominenten Stäbchen-Input im menschlichen Hirnbereich MT+. Dass ist konsistent mit früheren Berichten von Untersuchungen mit Affen<sup>120</sup>, dass Stäbchen vorzugsweise in die magno-zellulären Schichten des LGN projizieren,<sup>101, 102, 101</sup> die dann wiederum eine relativ selektive Projektion an MT+ senden. Obwohl MT+ vorrangig Stäbchen-Informationen erhält, erbrachte der Vergleich in unserer Studie zwischen Patienten und Probanden keine zusätzlichen Aktivierungs-Cluster bei den Patienten in diesem Bereich.

Schließlich beobachteten wir eine Aktivierung im Precuneus. Der posteriore mediale parietale Kortex (Precuneus) ist schon lange als zu den assoziativen Kortexbereichen



zugehörig bekannt. Der Precuneus bildet ein weitverteiltes Netzwerk, das Verbindungen mit anderen kortikalen und subkortikalen Regionen teilt, um dem Gehirn die Integration sowohl externer als auch selbst-generierter Informationen und die Herstellung eines großen Teils der mentalen Aktivität zu ermöglichen, die den Homo sapiens charakterisieren. Von den prämotorischen–postero-medialen parietalen Verbindungen kann belegbar angenommen werden, dass sie abstrakten kognitiven Prozessen dienlich sind, die visuell-räumliche Informationen und, spezifischer ausgedrückt, willentliche Aufmerksamkeitsverschiebungen zwischen Zielobjekten einschließen.<sup>21</sup> .

#### **f) Vergleich von kontrastreichen und kontrastarmen achromatischen visuellen Stimuli zwischen Kontrollgruppe und Patienten**

Nach dem Vergleich farbloser kontrastreicher mit kontrastarmen visuellen Stimuli in der Kontrollgruppe gegenüber Patienten mit Achromatopsie fanden wir Aktivierungs-Cluster im linken parahippocampalen Gyrus (PhC).

Zu den anatomischen Subregionen des menschlichen medialen Temporallappens gehören: Amygdala, Hippocampus, Gyrus parahippocampalis und parahrinale Kortices. Studien mit Neuro-Bildgebung haben Belege für die weitverbreitete Meinung geliefert, dass eigene medial Temporallappen Regionen unterschiedlich zur episodischen Gedächtnisbildung beitragen <sup>34, 73, 81</sup>. Spezifischer, in Studien zum *Subsequent Memory Effect* konnte gezeigt werden, dass die Größenordnung des Aktivierungsgrades im menschlichen Hippocampus während des Kodier Vorgangs mit späteren objektiven und subjektiven Indices eines relationalen Gedächtnisses korreliert. In unserer Studie verwendeten wir zufällig ausgewählte farbige Stimuli, die sich im Zeitverlauf wiederholten. Analog zu unseren Ergebnissen zeigten weitere fMRT Studien eine Aktivierung des linken Gyrus parahippocampalis nach Verwendung optischer Stimuli mit gezeichneten und zufällig verteilten überlappenden Objekten. <sup>117</sup>. Die Aktivierung des PhC spiegelt wahrscheinlich den gesteigerten Aufmerksamkeitsbedarf der Probanden mit normaler Sehfähigkeit gegenüber farblinden Patienten bezüglich der Kontrastwahrnehmung wider.

#### **g) Vergleich kontrastreicher mit kontrastarmen visuellen Stimuli nach dem Vergleich zwischen Patienten und Kontrollgruppe**

Wir verglichen, wie Patienten mit Achromatopsie farblose, einzig von Kontraständerungen ausgehende Stimuli im Vergleich zu Probanden mit

trichromatischen Farbsehen verarbeiten. Dieser Vergleich offenbarte Aktivierungs-Cluster in den primären visuellen Bereichen sowie in den sekundären höheren visuellen Bereichen einschließlich V4v, einem Farbberechnungszentrum. Daher implizieren unsere Daten eine Reorganisation des visuellen Kortex als Resultat der Achromatopsie.

Wir erkennen an, dass unsere Studie gewisse Beschränkungen bezüglich des Patientenkollektivs aufweist. Messungen an Farblinden erfordern einiges an besonderer Berücksichtigung ihrer einzigartigen Verhaltenssymptome, die auf eine beeinträchtigte Zapfen-Funktion und mangelndes zentral-foveales Sehvermögen hindeuten, einschließlich leicht exzentrischer Fixierung und eines intensitätsabhängigen optischen Nystagmus<sup>56, 24</sup>. Die Verteilung der Reaktionen über den Kortex spiegelt jedoch die Informationen von den direkten axonalen Verbindungen ausgehend von der Retina über den Corpus geniculatum laterale wider. Keine noch so große Verschiebung der Fixierung, keine noch so große Augenbewegung kann die Anordnung dieser Verbindungen beeinflussen. Außerdem würde eine Instabilität bei der Fixierung ganz allgemein wohl zu reduzierter Aktivität und erhöhtem Rauschen führen, anstatt Aktivität herzustellen, wo keine existiert.

#### **h) Aktivierung bei achromatische Stimuli in beiden Gruppen**

Achromatische Stimuli bewirkten eine Aktivierung des primären visuellen Kortex in der Kontrollgruppe, während die Aktivierungsareale bei den Patienten weiter ventral zu lokalisieren waren. Kontrastreiche > kontrastarme Stimuli zeigte Aktivierung Clusters bei den Patienten in der lateralen okzipitalen Komplex (LOC). Die Talairach Koordinaten in unserer Studie stimmen mit der Talairach Koordinaten gegeben durch Pourtois et al,<sup>118</sup> überein. Der menschliche visuelle Kortex hat eine bemerkenswerte Fähigkeit, erfolgreich unter einer Vielzahl von schwierigen Sehverhältnissen zu betreiben. Zum Beispiel ist unsere Fähigkeiten zur Objekterkennung weitgehend unbeeinflusst von geringem Kontrast (z.B. Nebel- Umgebungen). Die Grundlage für diese Fähigkeit erscheint in den neuronalen Antworten in höheren kortikalen visuellen Areale, die als invariant zu Veränderungen in dem Luminanz-Kontrast charakterisiert werden: Neuronen in diesen Bereichen reagieren fast genauso auf niedrige sowie auf hohe Kontraststimuli. Verschiedene Studien bei Primaten und beim Menschen zeigten, dass der LOC, der Bereich ist, der hauptsächlich für den Luminanz-Kontrast verantwortlich ist.<sup>125, 65</sup>. Anders als der laterale okzipitale Komplex, ist der primäre visuelle Kortex (V1) stark vom Kontrast abhängig.<sup>2, 52, 17</sup>

Scott O. Murray<sup>110</sup> zeigte in einer fMRT-Studie, dass Kontrast Invarianz in der LOC mit Aufmerksamkeit variiert. In unserer Studie hatten Patienten und Probanden die gleichen Testbedingungen.

Die Rolle des LOC ist komplizierter als nur Kontrastinvarianz zu behalten. Visuelle Objekte in der Umwelt werden 3-Dimensional definiert. Allerdings werden visuelle Objekte selten aus exakt dem gleichen Standpunkt aus betrachtet, was zu wichtigen Veränderungen in der visuellen Erscheinung des gleichen Objekts führt. Trotz dieser großen Schwankungen in 2-dimensionaler retinaler Eingänge, kann das menschliche visuelle Erkennungssystem schnell und effizient invariante Eigenschaften von Objekten in einer Szene extrahieren<sup>121; 147</sup>. In einer führenden fMRI-Studie, verwendeten Grill-Spector et al.<sup>58</sup> Anpassungsblöcke entweder mit Autos, Tieren oder menschlichen Gesichtern und fanden ein hohes Maß an Spezifität für Veränderungen in Sicht (oder Beleuchtung, Größe und Position) in hinteren Regionen des LOC, während vordere Teile des LOC eine größere Invarianz gegenüber Veränderungen zeigten<sup>58</sup>. Diese Ergebnisse wurden später durch Kourtzi und Kanwisher<sup>87</sup> erweitert. Sie zeigten dass der LOC nicht niedrig-Niveau Charakteristika (z.B. Grenze, Formen) der wahrgenommenen Objekte kodiert, sondern hoch-Niveau Forminformationen (Erkennung).<sup>86</sup>

James et al.<sup>80, 80</sup> berichtete auch, dass Wiederholungseffekte im LOC die gleiche Aktivierung für identische gegen gedrehte Bilder von künstlichen Objekten hatten und zeigte somit dass der LOC Sicht-invariante Darstellungen halten kann.<sup>44 43</sup>

Bei unserer Studie sind keine Objekte, Gesichter oder Szenerie gezeigt worden, i.e. es sind keine 3D Bilder zur Verarbeitung verwendet worden. Stattdessen variierten die optische Stimuli nur im Kontrast. Bei den Achromaten, wie wir vermuteten, ist die Kontrastverarbeitung ausgeprägter als bei den Probanden, weil die Patienten keine Farben erkennen können. Patienten mit Achromatopsie sind verpflichtet vom Kontrast mehr Information zu extrahieren. Es ist jedoch interessant, dass obwohl die Patienten einen größeren und ventraler liegenden Anteil ihres Gehirns bei der Kontrastverarbeitung benutzen und dass Sie in scotoptischen Konditionen keine Vorteile gegenüber normal-farbsehende Personen haben.<sup>130</sup> Die geringe Sehkraft der Patienten könnte eine Erklärung dieser Tatsache sein. Zusätzlich wurde die Hirnregion die bei Menschen mit trichromatischem Sehvermögen für die Farbwahrnehmung verantwortlich ist (Gyrus fusiformis) bei den Patienten mit Achromatopsie durch Veränderungen im Farbkontrast bei konstanter Luminanz aktiviert.

## 5.2. Voxel-basierte Morphometrie (VBM)

Der Gruppenvergleich zwischen Patienten und Probanden mit normalem Farbsehvermögen zeigte signifikante Unterschiede in der grauen Substanz im linken V4-Areal, im linken Gyrus fusiformis sowie im rechten Gyrus okzipitalis inferioris (V2), also den auf die Farbwahrnehmung spezialisierten Bereichen.

Es zeigte sich ebenfalls bei den Patienten eine Reduktion der grauen Substanz im BA: 8 und BA: 6, also des frontalen Augenfeldes. Das frontale Augenfeld (FOV) koordiniert und steuert Augen- und Kopfbewegungen und damit Orientierungs- und Aufmerksamkeitsreaktionen in vorwiegend visuellen aber auch taktilen und auditiven Reizen.<sup>9, 103, 18, 54, 98, 38</sup> Es ist auch in die Aufmerksamkeit auf bestimmte Bereiche innerhalb des Gesichtsfeldes beteiligt, insbesondere der Fovea<sup>156, 127</sup>, sowie bei der Herstellung gleichmäßige Bewegungen<sup>54</sup> und vielleicht bei der Steuerung von Augenbewegungen beim Lesen und beim Schreiben<sup>122</sup>. Die elektrische Stimulation des frontalen Augenfeldes führt zu einer vollständigen Sakkaden der Augen<sup>9</sup>, sowie Pupillenerweiterung.

Eine Schädigung des frontalen Augenfeldes kann Anomalien in der Fixierung der Augen, verringerte Empfindlichkeit gegenüber Reizen des Gesichtsfeldes und verlangsamtes visuelles Durchsuchen verursachen<sup>30, 90, 97, 37</sup>. Bei unseren Patienten ist der Unterschied in der grauen Substanz möglicherweise durch die fehlende zentrale Fixation zu erklären. Dies wird durch Daten unterstützt, die nach Läsionen des frontalen Augenfeldes optokinetische Defizite zeigen.<sup>72, 108, 128</sup>

Hinsichtlich der subkortikalen, non-visuellen Bereiche zeigte VBM eine signifikante ( $p < 0,001$ , unkorrigiert) Verringerung der grauen Substanz in der bilateralen Amygdala bei Patienten mit Achromatopsie im Vergleich zu normal farbsehenden Probanden. Die Koordinaten unserer Studie (Talairach-Koordinaten: links  $x = -18$ ,  $y = -13$ ,  $z = -19$ , Z-Score=3,69; und  $x = -13$ ,  $y = -11$ ,  $z = -18$ , Z-Score=3,70; rechts:  $x = 20$ ,  $y = -9$ ,  $z = 18$ ; Z-Score=3,91) entsprechen den Koordinaten der Amygdala wie bei Talairach beschrieben<sup>136</sup>. Wir konnten eine Abnahme des Volumens der grauen Substanz im limbischen System bei angeborener vollständiger Achromatopsie beobachten. Farbe ist eng mit Emotionen verbunden: in der Kunst werden Farben nach warmen und kalten Farben sortiert. In der Medizin dient die Lichttherapie zur Behandlung von Winterdepressionen sowie anderer psychischer Störungen. In einer fMRT-Studie erforschten Vandelle et al. visuelle und non-visuelle Hirnreaktionen auf Licht. Dabei verglichen sie die Reaktionen auf Arbeitsspeicheraufgaben („Gehirnjogging“) nach

der Bestrahlung mit blauem und grünen Licht. Überraschenderweise stießen sie auf eine Aktivierung des limbischen Systems. Zu Beginn der Bestrahlung bewirkte blaues Licht im Vergleich zu grünem Licht eine gesteigerte Aktivität im linken Hippocampus, linken Thalamus und in der rechten Amygdala. Die Patienten berichteten, dass wenn sie nach einer bestimmten farbige Bluse suchen wollten diese anfassen mussten um die richtige Farbe herauszusuchen. Diese Aussage deutet hin, dass wahrscheinlich bei den Patienten mit kompletter Achromatopsie auch andere Hirnareale außer der visuellen Areale bei der Farbeverarbeitung mitbeteiligt werden.

Die Amygdala spielt eine allgemeine Rolle der emotionalen Bewertung eintreffender Stimuli, insbesondere der visuellen. Es wird angenommen, dass negative Stimuli wie Angstverarbeitung, aversive Konditionierung und Ekel privilegiert behandelt werden, was vielleicht auf ihren häufig direkten Wert für das Überleben zurückzuführen ist, doch auch positive Stimuli wie Humor und Sex generieren eine Amygdala-Aktivierung. Externe Stimuli verursachen gegenüber intern generierten höhere Aktivierungen <sup>29</sup>.

Unsere Daten beziehen Amygdalae mit Zapfen-Input (d.h. der Farbe selbst) ungeachtet der erkannten Muster ein (z.B. Gesichter oder komplexere Szenarien). In Studien mit menschlichen Probanden und Nagetieren wurde die Amygdala-Funktion sowie Wachsamkeit und Kognition mit Lichtwahrnehmung in Verbindung gebracht<sup>104 145</sup>. Es besteht eine etablierte Verbindung zwischen visueller Wahrnehmung und dem limbischen System, die in der Retina beginnt. Mehrere Nachweisketten zeigen, dass die non-visuellen Effekte des Lichts zum Teil durch ein retinales Fotorezeptorsystem neben Stäbchen und Zapfen vermittelt werden <sup>123</sup>. Melanopsin-enthaltende retinale Ganglionzellen (IpRGCs) sind in geringer Dichte auf der gesamten Retina vorhanden; sie sind inhärent lichtempfindlich (maximale Empfindlichkeit zwischen 420 und 480 nm) und scheinen den einzigen Kanal darzustellen, durch den visueller Input non-visuelle Reaktionen auslösen kann. IpRGCs empfangen Informationen von Stäbchen und Zapfen, die zu ihrer inhärenten Melanopsin-getriebenen Reaktion auf Licht addiert werden. IpRGCs senden Projektionen an zahlreiche Hirnstrukturen, einschließlich subkortikaler Strukturen, d.h. Hypothalamus, Hirnstamm und Thalamus sowie limbische Bereiche, d.h. Hippocampus und Amygdala (die an der Regelung von Emotionen beteiligt sind), was darauf hindeutet, dass aus den klassischen retinalen Fotorezeptoren stammende Signale diese Strukturen erreichen.

Achromatopsie-Patienten fehlt jeglicher Input von Zapfen und damit auch die

Wirkung von Farben, sie können jedoch Luminanzänderung bewerten. Diese Patienten haben keinen bekannten Defekt in den Melanopsin-enthaltenden RGC-Zellen, die Luminanz-sensitive Mechanismen darstellen<sup>63</sup>. Es gibt Untersuchungen, die besagen, dass kurze, mittellange und lange Zapfen Informationen in den Melanopsin-Pfad einbringen<sup>32</sup> und es wurde anhand von Nagern gezeigt, dass für eine vollständige nicht-visuelle Reaktion auf Licht alle klassischen Fotorezeptoren notwendig sind<sup>68</sup>.

Aufgrund ihrer anatomischen Anschlussbeschaffenheit ist die Amygdala geeignet, um schnell Informationen über Empfindungen durch Licht aufzunehmen. Bei Nagetieren empfängt die mediale Amygdala Informationen über direkte Verbindungen zu den Melanopsin-enthaltenden RGC-Zellen<sup>69</sup>. Zusätzlich gibt es Hinweise auf einen funktionalen Pfad zwischen der Retina und der Amygdala beim Menschen, der den visuellen Kortex über den Colliculus superior und Thalamus umgeht<sup>107</sup>. Der Hippocampus ist mit der Amygdala verbunden<sup>53</sup> und beide Strukturen empfangen zahlreiche Afferenzinformationen von LC<sup>20</sup>, einer (potentiellen) Schlüsselkomponente des non-visuellen Reaktionssystems, die indirekte retinale Projektionen empfängt<sup>5</sup>.

Bei Patienten mit Achromatopsie fehlt nur der Input von den Farben. Die verringerte graue Substanz im limbischen System bei Achromatopsie-Patienten zeigt die Wichtigkeit des Farben-Input für die Amygdala.

Wir wiesen auch eine Verringerung der grauen Substanz im linken Hippocampus (Talairach-Koordinaten x:-18; y:-13; z:-19). Der Hippocampus und die umgebenden neokortikalen Regionen, die den medialen Temporallappen umfassen, stellen ein zweckbestimmtes Wissensgedächtnis-Modul (deklaratives Gedächtnis) dar, das spezifisch mit dem langfristigen Speichern und Wiederaufrufen von Fakten und Ereignissen befasst ist. Als solche nimmt man von nicht-deklarativen Funktionen, z.B. Wahrnehmung und Erlernen motorischer Fähigkeiten, an, dass sie von separaten Modulen unterstützt werden, die in Hirnregionen außerhalb des medialen Temporallappens instanziiert werden, wie z.B. dem posterioren Neokortex bzw. dem Striatum<sup>133</sup>. Erst kürzlich ist jedoch empirisches Material bekannt geworden, dass zeigt, dass der menschliche Hippocampus eine Rolle außerhalb des traditionellen Bereichs des deklarativen Gedächtnisses innehat, nämlich bei Aufgaben wie z.B. dem Kurzzeitgedächtnis<sup>114, 66, 64</sup>, dem impliziten Gedächtnis<sup>55</sup>, der Vorstellungskraft<sup>67</sup> und sogar der Wahrnehmung<sup>91, 92</sup>.

Im inferioren Temporalbereich gab es eine Reduzierung der grauen Substanz, also in einem Bereich, der mit der Erkennung von Formen, Gesichtern und Text beteiligt ist.

Bei unseren Patienten ist die Reduktion der grauen Substanz am ehesten durch die allgemeine Visusminderung und der Sehschwierigkeiten zu erklären.

### **5.3. Schlussfolgerung**

- In dieser fMRT-Studie wiesen wir eine funktionale Umstrukturierung des visuellen Kortex bei farbenblinden Patienten nach. Die Hirnregion, die bei Menschen mit trichromatischem Sehvermögen für die Farbwahrnehmung verantwortlich ist, wurde bei den an Achromatopsie leidenden Patienten durch Veränderungen im Farbkontrast bei konstanter Luminanz aktiviert. Zusätzlich, aktivieren die Patienten bei Kontrasterkennung, im Gegensatz zu den Probanden, den lateralen okzipitalen Komplex. LOC ist an der Kontrast Invarianz beteiligt und hilft uns in verschiedenen Lichtverhältnissen die Umwelt als das gleiche zu erkennen. Die Aktivierung im LOC weist darauf hin, dass Patienten mit Achromatopsie dieses Areal mehr als die Probanden benutzen um optische Erfahrungen zu bearbeiten, weil die Patienten beim Kontrast mehr Informationen extrahieren müssen.

-Unter Einsatz von Voxel-basierter Morphometrie fanden wir eine Minderung der grauen Substanz bei den Patienten bezüglich der für die Farbwahrnehmung verantwortlichen Areale. Im inferioren Temporalbereich gab es eine Reduzierung der grauen Substanz, also in einem Bereich der mit der Erkennung von Formen, Gesichtern und Text zu tun hat. Das lässt sich mit der reduzierten visuellen Wahrnehmung dieser Patienten erklären; Farbenblinde leben stets unter skotoptischen Bedingungen. Überraschenderweise gab es bei den Patienten eine Verringerung der grauen Substanz im limbischen System, im Hippocampus und in beiden Amygdalae, die Assoziationszentren darstellen. Die Amygdalae stehen insbesondere stark mit der Regelung von Emotionen in Zusammenhang. Hier zeigen wir die Bedeutung der Zapfen-Informationen an die Amygdalae. Es ist verlockend zu sagen, dass die Beziehung zwischen der Dichte der grauen Substanz in den Amygdalae und der retinalen Farbwahrnehmung, die hier beschrieben werden, die Bedeutung von Farben für die emotionalen Bereiche des Gehirns belegen.

## Literaturverzeichnis

1. Abràmoff MD, Garvin MK, Sonka M: Retinal imaging and image analysis. **IEEE Rev Biomed Eng** 3:169–208, 2010
2. Albrecht DGD, Geisler WSW: Motion selectivity and the contrast-response function of simple cells in the visual cortex. **Vis. Neurosci.** 7:531–546, 1991
3. Arbour NCN, Zlotogora JJ, Knowlton RGR, Merin SS, Rosenmann AA, Kanis ABA, et al.: Homozygosity mapping of achromatopsia to chromosome 2 using DNA pooling. **Hum Mol Genet** 6:689–694, 1997
4. Ashburner J, Friston KJ: Voxel-based morphometry--the methods. **NeuroImage** 11:805–821, 2000
5. Aston-Jones G, Chen S, Zhu Y, Oshinsky ML: A neural circuit for circadian regulation of arousal. **Nat. Neurosci.** 4:732–738, 2001
6. Attrill M, Gresty K, Hill R: Red shirt colour is associated with long-term team success in English football. **Journal of Sports Sciences**:2008
7. Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS: Time course EPI of human brain function during task activation. **Magn Reson Med** 25:390–397, 1992
8. Bandettini PA, Wong EC, Jesmanowicz A, Hinks RS, Hyde JS: Spin-echo and gradient-echo epi of human brain activation using bold contrast: A comparative study at 1.5 T. **NMR Biomed.** 7:12–20, 1994
9. Barbas H, Dubrovsky B: Excitatory and inhibitory interactions of extraocular and dorsal neck muscle afferents in the cat frontal cortex. **Exp Neurol** 74:51–66, 1981
10. Bartels A, Zeki S: The architecture of the colour centre in the human visual brain: new results and a review. **Eur. J. Neurosci.** 12:172–193, 2000
11. Baseler H, Brewer A, Sharpe L: Reorganization of human cortical maps caused by inherited photoreceptor abnormalities. **Nature**:2002
12. Baseler HA, Brewer AA, Sharpe LT, Morland AB, Jägle H, Wandell BA: Reorganization of human cortical maps caused by inherited photoreceptor abnormalities. **Nat. Neurosci.** 5:364–370, 2002
13. Beckers G, Zeki S: The consequences of inactivating areas V1 and V5 on visual motion perception. **Brain** 118 ( Pt 1):49–60, 1995
14. Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S, Moody AR, Sarrazin J, et al.: MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. **Radiographics** 26:513–537, 2006
15. Bowmaker JKJ, Hunt DMD: Evolution of vertebrate visual pigments. **Curr. Biol.** 16:R484–R489, 2006



16. Boynton GM: Color Vision: How the Cortex Represents Color. **Current Biology** **12**:R838–R840, 2002
17. Boynton G, Demb J, Glover G: Neuronal basis of contrast discrimination. **Vision Res.** 1999
18. Braun D, Boman D: Anticipatory smooth eye movements and predictive pursuit after unilateral lesions in human brain. **Experimental Brain Research** 1996
19. Brewer AA, Liu J, Wade AR, Wandell BA: Visual field maps and stimulus selectivity in human ventral occipital cortex. **Nat. Neurosci.** **8**:1102–1109, 2005
20. Castle M, Comoli E, Loewy AD: Autonomic brainstem nuclei are linked to the hippocampus. **Neuroscience** **134**:657–669, 2005
21. Cavanna AE: The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. **Brain** **129**:564–583, 2006
22. Changizi MA, Zhang Q, Shimojo S: Bare skin, blood and the evolution of primate colour vision. **Biol Lett** **2**:217–221, 2006
23. Chatterjee S, Callaway EM: Parallel colour-opponent pathways to primary visual cortex. **Nature** **426**:668–671, 2003
24. Collewijn H, Nordby K: **Fixation, pursuit and nystagmus in a complete achromat.** Clin. Vision Sci, 1986
25. Conway BR: Color Vision, Cones, and Color-Coding in the Cortex. **The Neuroscientist** **15**:274–290, 2009
26. Conway BR: Spatial structure of cone inputs to color cells in alert macaque primary visual cortex (V-1). **Journal of Neuroscience** **21**:2768–2783, 2001
27. Conway BR, Hubel DH, Livingstone MS: Color contrast in macaque V1. **Cereb. Cortex** **12**:915–925, 2002
28. Conway BR, Tsao DY: Color architecture in alert macaque cortex revealed by fMRI. **Cereb. Cortex** **16**:1604–1613, 2006
29. Costafreda SG, Brammer MJ, David AS, Fu CHY: Predictors of amygdala activation during the processing of emotional stimuli: A meta-analysis of 385 PET and fMRI studies. **Brain Research Reviews** **58**:57–70, 2008
30. Cowey A, Latto RM: Effects of frontal eye-field ablation on visual fields and on fixation in rhesus monkeys. **Brain Res.** **31**:375–376, 1971
31. Culham JC, Brandt SA, Cavanagh P, Kanwisher NG, Dale AM, Tootell RB: Cortical fMRI activation produced by attentive tracking of moving targets. **Journal of Neurophysiology** **80**:2657–2670, 1998
32. Dacey DM, Liao H-W, Peterson BB, Robinson FR, Smith VC, Pokorny J, et al.: Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. **Nature** **433**:749–754, 2005

33. Danilova MV, Mollon JD: The comparison of spatially separated colours. **Vision Res.** **46**:823–836, 2006
34. Davachi L: Item, context and relational episodic encoding in humans. **Current Opinion in Neurobiology** **16**:693–700, 2006
35. Daw NW: Colour-coded ganglion cells in the goldfish retina: extension of their receptive fields by means of new stimuli. **J. Physiol. (Lond.)** **197**:567–592, 1968
36. Desiree H: **Basics Physiologie**. 2009, p 144
37. Dieterich M, Bauermann T, Best C, Stoeter P, Schlindwein P: Evidence for cortical visual substitution of chronic bilateral vestibular failure (an fMRI study). **Brain** **130**:2108–2116, 2007
38. Dieterich M, Müller-Schunk S, Stephan T, Bense S, Seelos K, Yousry TA: Functional Magnetic Resonance Imaging Activations of Cortical Eye Fields during Saccades, Smooth Pursuit, and Optokinetic Nystagmus. **Annals of the New York Academy of Sciences** **1164**:282–292, 2009
39. Dkhissi-Benyahya OO, Gronfier CC, De Vanssay WW, Flamant FF, Cooper HMH: Modeling the role of mid-wavelength cones in circadian responses to light. **Neuron** **53**:677–687, 2007
40. Dumoulin SO, Bittar RG, Kabani NJ, Baker CL, Le Goualher G, Bruce Pike G, et al.: A new anatomical landmark for reliable identification of human area V5/MT: a quantitative analysis of sulcal patterning. **Cereb. Cortex** **10**:454–463, 2000
41. Dupont P, De Bruyn B, Vandenberghe R, Rosier AM, Michiels J, Marchal G, et al.: The kinetic occipital region in human visual cortex. **Cereb. Cortex** **7**:283–292, 1997
42. Engel S, Zhang X, Wandell B: Colour tuning in human visual cortex measured with functional magnetic resonance imaging. **Nature** **388**:68–71, 1997
43. Epstein R, Graham K: Viewpoint-specific scene representations in human parahippocampal cortex. **Neuron**:2003
44. Ewbank M, Schluppeck D: fMR-adaptation reveals a distributed representation of inanimate objects and places in human visual cortex. **NeuroImage**:2005
45. Felleman DJ, Van Essen DC: Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. **Cereb. Cortex** **1**:1–47, 1991
46. Fernandez AA, Morris MR: Sexual selection and trichromatic color vision in primates: statistical support for the preexisting-bias hypothesis. **Am Nat** **170**:10–20, 2007
47. Fize D, Vanduffel W, Nelissen K, Denys K, Chef d'Hotel C, Faugeras O, et al.: The retinotopic organization of primate dorsal V4 and surrounding areas: A functional magnetic resonance imaging study in awake monkeys. **Journal of Neuroscience** **23**:7395–7406, 2003

48. Functional Review Greenlee: Functional Review Greenlee. 1–20, 2011
49. Gegenfurtner KR, Rieger J: Sensory and cognitive contributions of color to the recognition of natural scenes. **Curr. Biol.** **10**:805–808, 2000
50. Gegenfurtner KR: Cortical mechanisms of colour vision. **Nat. Rev. Neurosci.** **4**:563–572, 2003
51. Gegenfurtner KR, Kiper DC: Color vision. **Annu. Rev. Neurosci.** **26**:181–206, 2003
52. Geisler WS, Albrecht DG: Visual cortex neurons in monkeys and cats: detection, discrimination, and identification. **Vis. Neurosci.** **14**:897–919, 1996
53. Goldstein L: The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction. **The Yale Journal of Biology and Medicine**:1992
54. Gottlieb JP, MacAvoy MG, Bruce CJ: Neural responses related to smooth-pursuit eye movements and their correspondence with electrically elicited smooth eye movements in the primate frontal eye field. **Journal of Neurophysiology** **72**:1634–1653, 1994
55. Greene AJ: Human hippocampal-dependent tasks: is awareness necessary or sufficient? **Hippocampus** **17**:429–433, 2006
56. Greenlee MW, Magnussen S, Nordby K: Spatial vision of the achromat: spatial frequency and orientation-specific adaptation. **J. Physiol. (Lond.)** **395**:661–678, 1988
57. Greenlee M, Tse P: Functional neuroanatomy of the human visual system: A review of functional MRI studies. **Pediatric Ophthalmology**:2008
58. Grill-Spector K, Kushnir T, Edelman S, Avidan G: Differential processing of objects under various viewing conditions in the human lateral occipital complex. **Neuron**:1999
59. Grill-Spector K, Kushnir T, Hendler T, Edelman S, Itzhak Y, Malach R: A sequence of object-processing stages revealed by fMRI in the human occipital lobe. **Hum Brain Mapp** **6**:316–328, 1998
60. Güler AD, Ecker JL, Lall GS, Haq S, Altimus CM, Liao H-W, et al.: Melanopsin cells are the principal conduits for rod-cone input to non-image-forming vision. **Nature** **453**:102–105, 2008
61. Hadjikhani N, Liu A, Dale A: Retinotopy and color sensitivity in human visual cortical area V 8. **Nature**:1998
62. Haegerstrom-Portnoy G, Schneck ME, Verdon WA, Hewlett SE: Clinical vision characteristics of the congenital achromatopsias. II. Color vision. **Optom Vis Sci** **73**:457–465, 1996
63. Hankins M, Peirson S: Melanopsin: an exciting photopigment. **Trends in neurosciences**:2008

64. Hannula DE, Tranel D, Cohen NJ: The long and the short of it: relational memory impairments in amnesia, even at short lags. **J. Neurosci.** **26**:8352–8359, 2006,
65. Harel M, Hendler T, Ben-Bashat D: Contrast sensitivity in human visual areas and its relationship to object recognition. **Journal of Neurophysiology**:2002
66. Hartley T, Bird CM, Chan D, Cipolotti L, Husain M, Vargha-Khadem F, et al.: The hippocampus is required for short-term topographical memory in humans. **Hippocampus** **17**:34–48, 2007
67. Hassabis DD, Kumaran DD, Vann SDS, Maguire EAE: Patients with hippocampal amnesia cannot imagine new experiences. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** **104**:1726–1731, 2008
68. Hattar S, Lucas R, Mrosovsky N, Thompson S: Melanopsin and rod–cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. **Nature**:2003
69. Hattar S, Kumar M, Park A, Tong P, Tung J, Yau K-W, et al.: Central projections of melanopsin-expressing retinal ganglion cells in the mouse. **J. Comp. Neurol.** **497**:326–349, 2006
70. Haxby JV, Grady CL, Horwitz B, Ungerleider LG, Mishkin M, Carson RE, et al.: Dissociation of object and spatial visual processing pathways in human extrastriate cortex. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** **88**:1621–1625, 1991
71. He S, Cohen ER, Hu X: Close correlation between activity in brain area MT/V5 and the perception of a visual motion aftereffect. **Curr. Biol.** **8**:1215–1218, 1998
72. Heide W, Kurzidim K, Kömpf D: Deficits of smooth pursuit eye movements after frontal and parietal lesions. **Brain** **119 ( Pt 6)**:1951–1969, 1996
73. Henson RR: A mini-review of fMRI studies of human medial temporal lobe activity associated with recognition memory. **Q J Exp Psychol B** **58**:340–360, 2004
74. Hess RH, Baker CL, Zihl J: The “motion-blind” patient: low-level spatial and temporal filters. **J. Neurosci.** **9**:1628–1640, 1989
75. Horwitz G, Chichilnisky E: Cone inputs to simple and complex cells in V1 of awake macaque. **Journal of Neurophysiology**,2007
76. Howard R, Barnes J, McKeefry D, Ha Y: The functional anatomy of imagining and perceiving colour. **Neuroreport**:1998
77. Hubel DH, Livingstone MS: Segregation of form, color, and stereopsis in primate area 18. **J. Neurosci.** **7**:3378–3415, 1987
78. Hurlbert A, Wolf K: Color contrast: a contributory mechanism to color constancy. **Prog Brain Res** **144**:147–160, 2003
79. Ino T, Nakai R, Azuma T, Tokumoto K: An fMRI Study of Word Reading and Colour Recognition in Different Quadrant Fields. **The open Neuroimaging Journal**, 2008

80. James T, Humphrey G, Gati J, Menon R: Differential effects of viewpoint on object-driven activation in dorsal and ventral streams. **Neuron**:2002
81. Kensinger EA, Schacter DL: Amygdala activity is associated with the successful encoding of item, but not source, information for positive and negative stimuli. **J. Neurosci.** **26**:2564–2570, 2006
82. Kientz RW, Heywood CA, Weiskrantz L: Color contrast processing in human striate cortex. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** **104**:15129–15131, 2007
83. Kohl S, Baumann B, Broghammer M, Gle HJ, Sieving P, Kellner U, et al.: Mutations in the CNGB3 gene encoding the beta-subunit of the cone photoreceptor cGMP-gated channel are responsible for achromatopsia (ACHM3) linked to chromosome 8q21. **Hum Mol Genet** **9**:2107–2116, 2000
84. Kohl S, Baumann B, Rosenberg T: Mutations in the Cone Photoreceptor G-Protein  $\alpha$ -Subunit Gene GNAT2 in Patients with Achromatopsia. **The American Journal of Human Genetics**, 2002
85. Komatsu H, Ideura Y, Kaji S, Yamane S: Color selectivity of neurons in the inferior temporal cortex of the awake macaque monkey. **J. Neurosci.** **12**:408–424, 1992
86. Kourtzi Z, Kanwisher N: Cortical regions involved in perceiving object shape. **Journal of Neuroscience** **20**:3310–3318, 2000
87. Kourtzi Z, Kanwisher N: Representation of perceived object shape by the human lateral occipital complex. **Science** **293**:1506–1509, 2001
88. Könönen M, Pääkkönen A, Pihlajamäki M, Partanen K, Karjalainen PA, Soimakallio S, et al.: Visual processing of coherent rotation in the central visual field: an fMRI study. **Perception** **32**:1247–1257, 2003
89. Land EH: The retinex theory of color vision. **Sci. Am.** **237**:108–128, 1977
90. Latto R, Cowey A: Visual field defects after frontal eye-field lesions in monkeys. **Brain Res.** **30**:1–24, 1971
91. Lee ACHA, Buckley MJM, Pegman SJS, Spiers HH, Scahill VLV, Gaffan DD, et al.: Specialization in the medial temporal lobe for processing of objects and scenes. **Hippocampus** **15**:782–797, 2004
92. Lee ACH, Bussey TJ, Murray EA, Saksida LM, Epstein RA, Kapur N, et al.: Perceptual deficits in amnesia: challenging the medial temporal lobe “mnemonic” view. **Neuropsychologia** **43**:1–11, 2005
93. Ling Y, Hurlbert A: Role of color memory in successive color constancy. **J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis** **25**:1215–1226, 2008
94. Livingstone MS, Hubel DH: Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. **J. Neurosci.** **4**:309–356, 1984
95. Logothetis NK, Wandell BA: Interpreting the BOLD signal. **Annu. Rev. Physiol.** **66**:735–769, 2004

96. Lu HD, Roe AW: Functional organization of color domains in V1 and V2 of macaque monkey revealed by optical imaging. **Cerebral Cortex** **18**:516–533, 2008
97. Lynch J: Deficits of visual attention and saccadic eye movements after lesions of parietooccipital cortex in monkeys. **Journal of Neurophysiology**:1989
98. MacAvoy M, Gottlieb J: Smooth-pursuit eye movement representation in the primate frontal eye field. **Cerebral Cortex**:1991
99. Malach R, Reppas JB, Benson RR, Kwong KK, Jiang H, Kennedy WA, et al.: Object-related activity revealed by functional magnetic resonance imaging in human occipital cortex. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** **92**:8135–8139, 1995
100. Matsumora T, Koida K, Komatsu H: Relationship between color discrimination and neural responses in the inferior temporal cortex of the monkey. **Journal of Neurophysiology** **100**:3361–3374, 2008
101. Maunsell JH, Nealey TA, DePriest DD: Magnocellular and parvocellular contributions to responses in the middle temporal visual area (MT) of the macaque monkey. **J. Neurosci.** **10**:3323–3334, 1990
102. Maunsell J: Macaque vision after magnocellular lateral geniculate lesions. **Vis. Neurosci.**:1990
103. McDowell JE, Dyckman KA, Austin BP, Clementz BA: Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans. **Brain Cogn** **68**:255–270, 2008
104. Melyan Z, Tattelin EE, Bellingham J, Lucas RJ, Hankins MW: Addition of human melanopsin renders mammalian cells photoreceptive. **Nature** **433**:741–745, 2005
105. Midorikawa A, Kawamura M: [Parallel processing of motion vision]. **Brain Nerve** **59**:37–44, 2007
106. Moonen CTW, Bandettini PA: **Functional MRI**. Springer Verlag, 2000, p 575
107. Morris JS, Ohman A, Dolan RJ: A subcortical pathway to the right amygdala mediating “unseen” fear. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** **96**:1680–1685, 1999
108. Morrow M: Deficits of smooth-pursuit eye movement after unilateral frontal lobe lesions. **Annals of neurology**:1995
109. Mullen K, Dumoulin S, Hess R: Color processing in the human LGN and cortex measured with fMRI. **Journal of Vision** **7**:4–4, 2007
110. Murray SO, He S: Contrast Invariance in the Human Lateral Occipital Complex Depends on Attention. **Current Biology** **16**:606–611, 2006
111. Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, et al.: Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. **Biophys. J.** **64**:803–812, 1993

112. Ogawa S, Menon R, Tank D: **Functional brain mapping by BOLD contrast MRI: a comparison of signal characteristics with a biophysical model.** *Biophys J*, 1993
113. Olkkonen M, Witzel C, Hansen T, Gegenfurtner KR: Categorical color constancy for real surfaces. **Journal of Vision** 10:16, 2010
114. Olson IR, Page K, Moore KS, Chatterjee A, Verfaellie M: Working memory for conjunctions relies on the medial temporal lobe. **Journal of Neuroscience** 26:4596–4601, 2006
115. Osorio D, Smith A, Vorobyev M: Detection of fruit and the selection of primate visual pigments for color vision. 2004
116. Patzelt J: **BASICS Augenheilkunde.** ed 2, Urban & Fischer bei Elsev, 2009
117. Pourtois G, Schwartz S, Spiridon M, Martuzzi R, Vuilleumier P: Object Representations for Multiple Visual Categories Overlap in Lateral Occipital and Medial Fusiform Cortex. **Cerebral Cortex** 19:1806–1819, 2009
118. Pourtois G, Schwartz S, Spiridon M, Martuzzi R, Vuilleumier P: Object Representations for Multiple Visual Categories Overlap in Lateral Occipital and Medial Fusiform Cortex. **Cerebral Cortex** 19:1806–1819, 2009
119. Press WA, Brewer AA, Dougherty RF, Wade AR, Wandell BA: Visual areas and spatial summation in human visual cortex. **Vision Res.** 41:1321–1332, 2001
120. Purpura K: Primate retinal ganglion cells and the control of sensitivity through light adaptation. 1988
121. Riesenhuber M, Poggio T: Neural mechanisms of object recognition. **Current Opinion in Neurobiology** 12:162–168, 2002
122. Ritaccio ALA, Hickling EJE, Ramani VV: The role of dominant premotor cortex and grapheme to phoneme transformation in reading epilepsy. A neuroanatomic, neurophysiologic, and neuropsychological study. **Arch. Neurol.** 49:933–939, 1992
123. Rodriguez I, Jiang G, Hayes W: A novel human opsin in the inner retina. **The journal of Neuroscience**, 2000
124. Roe AW, Ts'o DY: Specificity of color connectivity between primate V1 and V2. **Journal of Neurophysiology** 82:2719–2730, 1999
125. Rolls ET, Baylis GC: Size and contrast have only small effects on the responses to faces of neurons in the cortex of the superior temporal sulcus of the monkey. **Experimental Brain Research** 65:38–48, 1985
126. Sachsenweger M: **Augenheilkunde.** 2002
127. Segraves MA, Goldberg ME: Functional properties of corticotectal neurons in the monkey's frontal eye field. **Journal of Neurophysiology** 58:1387–1419, 1987
128. Sharpe JA: Neurophysiology and neuroanatomy of smooth pursuit: lesion studies. **Brain Cogn** 68:241–254, 2008

129. Shipp S, Zeki S: The functional organization of area V2, II: the impact of stripes on visual topography. **Vis. Neurosci.** **19**:211–231, 2002
130. Simunovic MP, Regan BC, Mollon JD: Is color vision deficiency an advantage under scotopic conditions? **Invest Ophthalmol Vis Sci** **42**:3357–3364, 2001
131. Sincich LC, Horton JC: Divided by cytochrome oxidase: a map of the projections from V1 to V2 in macaques. **Science** **295**:1734–1737, 2002
132. Solomon SG, Lennie P: Chromatic gain controls in visual cortical neurons. **J. Neurosci.** **25**:4779–4792, 2005
133. Squire L, Stark C: The medial temporal lobe\*. **Annu. Rev. Neurosci.**:2004
134. Stoner K, Hernández PR: Comparative use of color vision for frugivory by sympatric species of platyrrhines. **American journal of Primatology**, 2005
135. Sundin OH, Yang J-M, Li Y, Zhu D, Hurd JN, Mitchell TN, et al.: Genetic basis of total colourblindness among the Pingelapese islanders - Nature Genetics. **Nat. Genet.** **25**:289–293, 2000, 10.1038/77162
136. Talairach J, Tournoux P: **Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-D Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging (Thieme Classics)**. Thieme, 1988, p 122
137. Taschenatlas der Physiologie - Agamemnon Despopoulos, Stefan Silbernagl - Google Books: **Taschenatlas der Physiologie - Agamemnon Despopoulos, Stefan Silbernagl - Google Books**.
138. Thulborn KRK, Waterton JCJ, Matthews PMP, Radda GKG: Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. **Biochim Biophys Acta** **714**:265–270, 1982
139. Tootell RB, Hadjikhani N: Where is “dorsal V4” in human visual cortex? Retinotopic, topographic and functional evidence. **Cereb. Cortex** **11**:298–311, 2001
140. Tootell RB, Hadjikhani N: Where is “dorsal V4” in human visual cortex? Retinotopic, topographic and functional evidence. **Cereb. Cortex** **11**:298–311, 2001
141. Tootell RB, Mendola JD, Hadjikhani NK, Ledden PJ, Liu AK, Reppas JB, et al.: Functional analysis of V3A and related areas in human visual cortex. **J. Neurosci.** **17**:7060–7078, 1997
142. Tootell RB, Silverman MS, Hamilton SL, De Valois RL, Switkes E: Functional anatomy of macaque striate cortex. III. Color. **J. Neurosci.** **8**:1569–1593, 1988
143. Tootell RBH, Nelissen K, Vanduffel W, Orban GA: Search for color “center(s)” in macaque visual cortex. **Cereb. Cortex** **14**:353–363, 2004
144. Tootell+Hadjikhani2001\_WhereIsDorsalV4\_Humans: Tootell+Hadjikhani2001\_WhereIsDorsalV4\_Humans. 1–14, 2001
145. Vandewalle G, Maquet P, Dijk D-J: Light as a modulator of cognitive brain function. **Trends in Cognitive Sciences** **13**:429–438, 2009



146. Vogel ER, Neitz M, Dominy NJ: Effect of color vision phenotype on the foraging of wild white-faced capuchins, *Cebus capucinus*. **Behavioral Ecology** **18**:292–297, 2006
147. Vuilleumier P, Pourtois G: Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. **Neuropsychologia** **45**:174–194, 2007
148. Wachtler T, Sejnowski TJ, Albright TD: Representation of color stimuli in awake macaque primary visual cortex. **Neuron** **37**:681–691, 2003
149. Wade AR, Brewer AA, Rieger JW, Wandell BA: Functional measurements of human ventral occipital cortex: retinotopy and colour. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences** **357**:963–973, 2002
150. Wade A, Augath M, Logothetis N, Wandell B: fMRI measurements of color in macaque and human. **Journal of Vision** **8**:6.1–19, 2008
151. Wandell BA: Computational neuroimaging of human visual cortex. **Annu. Rev. Neurosci.** **22**:145–173, 1999
152. Wandell BA, Brewer AA, Dougherty RF: Visual field map clusters in human cortex. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences** **360**:693–707, 2005
153. Wandell BA, Dumoulin SO, Brewer AA: Visual field maps in human cortex. **Neuron** **56**:366–383, 2007
154. Webster M, Bachevalier J: Connections of inferior temporal areas TEO and TE with parietal and frontal cortex in macaque monkeys. **Cerebral Cortex**:1994
155. Wissinger B, Gamer D, Jägle H, Giorda R, Marx T, Mayer S, et al.: CNGA3 mutations in hereditary cone photoreceptor disorders. **Am. J. Hum. Genet.** **69**:722–737, 2001
156. Wurtz R: Visual-motor function of the primate superior colliculus. **Annu. Rev. Neurosci.**:1980
157. Zeki S: Cerebral akinetopsia (visual motion blindness). **Brain**:1991
158. Zeki SM: Colour coding in rhesus monkey prestriate cortex. **Brain Res.** **53**:422–427, 1973
159. Zeki S, Watson JD, Lueck CJ, Friston KJ, Kennard C, Frackowiak RS: A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. **J. Neurosci.** **11**:641–649, 1991

## Abkürzungen

|               |   |
|---------------|---|
| <b>ACHM</b>   | <b>achromatopsia</b>  |
| <b>BA</b>     | <b>Brodmann area</b>  |
| <b>BOLD</b>   | <b>blood oxygen level dependent</b>                           |
| <b>cGMP</b>   | <b>cyclic guanosine monophosphate</b>                         |
| <b>EPI</b>    | <b>echo planar imaging</b>                                    |
| <b>FEF</b>    | <b>frontal eye field</b>                                      |
| <b>fMRT</b>   | <b>functional magnetic resonance tomography</b>               |
| <b>FOV</b>    | <b>field of view</b>  |
| <b>FWHM</b>   | <b>full width half maximum</b>                                |
| <b>GM</b>     | <b>grey matter</b>  |
| <b>hV4</b>    | <b>human V4</b>   |
| <b>ipRGCs</b> | <b>inhärent photosensitive retinal ganglion cells</b>         |
| <b>IPS</b>    | <b>intraparietal sulcus</b>                                   |
| <b>LO</b>     | <b>lateral occipital</b>                                      |
| <b>LOC</b>    | <b>lateral occipital complex</b>                              |
| <b>MPRAGE</b> | <b>magnetization prepared rapid acquisition gradient echo</b> |
| <b>MRT</b>    | <b>magnetic resonance tomography</b>                          |
| <b>PhC</b>    | <b>parahippocampal gyrus</b>                                  |
| <b>PET</b>    | <b>positron emission tomography</b>                           |
| <b>PITd</b>   | <b>dorsal-inferior posterior temporal cortex</b>              |
| <b>RGC</b>    | <b>photosensitive retinal ganglion cells</b>                  |
| <b>TE</b>     | <b>echo time</b>  |
| <b>TeO</b>    | <b>occipitotemporal</b>                                       |
| <b>TR</b>     | <b>repetition time</b>  |
| <b>VBM</b>    | <b>voxel based morphometry</b>                                |
| <b>VO</b>     | <b>ventral occipital</b>                                      |
| <b>SPM</b>    | <b>statistical parametric mapping</b>                         |

## Publikationsliste

1. Papanagiotou P, Grunwald IQ, **Politi M**, Roth C, Reith W. Moyamoya disease. Radiologe. May 2005
2. Grunwald IQ, **Politi M**, Holst B, Dorenbeck U, Papanagiotou P, Reith W. Sinus and venous thrombosis - a differential diagnosis of acute stroke. Radiologe. May 2005
3. **Politi M**, Romaine B, Papanagiotou P, Nabhan A, Struffert T, Feiden W, Reith W. Intraosseous hemangioma of the skull with dural tail sign: radiologic features with pathologic correlation. American Journal of Neuroradiology, September 2005
4. Struffert T, Grunwald I, Papanagiotou P, **Politi M**, Roth C, Reith W. Imaging of the temporal bone. An overview. Radiologe, September 2005
5. **Politi M**, Papanagiotou P, Grunwald IQ, Reith W. Hemiplegic migraine: Part 1 Radiology 2007
6. Papanagiotou P, Grunwald IQ, **Politi M**, Struffert T, Ahlhelm F, Reith W. Anatomy of the cerebellopontine angle. Radiologe. 2006 Mar;46(3):216-22. Review. German
7. Grunwald I, Papanagiotou P, Nabhan A, **Politi M**, Reith W. Vascular anomalies of the cerebellopontine angle. Radiologe. 2006 Mar;46(3):192-6. Review. German
8. Grunwald IQ, Papanagiotou P, **Politi M**, Struffert T, Roth C, Reith W. Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: occurrence of thromboembolic events. Neurosurgery. 2006 Apr;58(4):612-8; discussion 612-8.
9. Grunwald IQ, Supprian T, **Politi M**, Struffert T, Falkai P, Krick C, Backens M, Reith W. Cognitive changes after carotid artery stenting. Neuroradiology. 2006 May;48(5):319-23. Epub 2006 Apr
10. Grunwald IQ, Papanagiotou P, Struffert T, **Politi M**, Krick C, Gül G, Reith W. Recanalization after endovascular treatment of intracerebral aneurysms. Neuroradiology. 2007 Jan;49(1):41-7. Epub 2006 Nov 9
11. Grunwald I, Roth C, **Politi M**, Ahlhelm F, Backens M, Reith W. Imaging of spinal tumor. Radiologe. 2006 Dec;46(12):1044-50. German.
12. Grunwald I, Papanagiotou P, **Politi M**, Roth C, Backens M, Ahlhelm F, Reith W. Spinal infections. Radiologe. 2006 Dec;46(12):1061-5. German.
13. Grunwald IQ, Papanagiotou P, Struffert T, **Politi M**, Krick C, Romaine BF, Ahlhelm F, Reith W. Reversal of flow during carotid artery stenting: use of the

- Parodi antiembolism system. *Neuroradiology*. 2007 Mar;49(3):237-41. Epub 2007 Jan
14. Papanagiotou P, Backens M, Grunwald IQ, Farmakis G, **Politi M**, Roth C, Reith W. MR spectroscopy in brain tumor. *Radiologe*. 2007 Jun;47(6):520-9. Review. German.
  15. Weber MA, Zoubaa S, **Politi M**, Grunwald I, Essig M. Sellar tumor. *Radiologe*. 2007 Jun;47(6):492-500. Review. German.
  16. **Politi M**, Papanagiotou P, Grunwald IQ, Reith W Case 125: hemiplegic migraine. Part 2 *Radiology*. 2007 Nov;245(2):600-3. No abstract available.
  17. Papanagiotou P, Grunwald IQ, **Politi M**, Reith WJ Cerebral abscess due to sinusitis. *Arch Neurol*. 2008 May;65(5):668-9. No abstract available
  18. Giesel FL, Thomann PA, Hahn HK, **Politi M**, Stieltjes B, Weber MA, Pantel J, Wilkinson ID, Griffiths PD, Schröder J, Essig M Comparison of manual direct and automated indirect measurement of hippocampus using magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol*. 2008 May;66(2):268-73. Epub 2007 Jul 23.
  19. **Politi M**, Papanagiotou P, Grunwald IQ, Roth C, Reith W. Acute disseminated encephalomyelitis. *Radiologe*. 2008 Jun;48(6):553-9. Review. German.
  20. Papanagiotou P, Grunwald IQ, Farmakis G, Hartmann KM, **Politi M**, Roth C, Reith W. Magnetic resonance spectroscopy for inflammatory brain diseases. *Radiologe*. 2008 Jun;48(6):582-7. Review. German.
  21. Papanagiotou P, Grunwald IQ, **Politi M**, Roth C, Körner H, Reith W. Orbital tumors. *Radiologe*. 2008 Dec;48(12):1133-42. German.
  22. Grunwald IQ, **Politi M**, Reith W, Krick C, Karp K, Zimmer A, Struffert T, Roth C, Kühn AL, Haass A, Papanagiotou P. Hyperperfusion syndrome after carotid stent angioplasty. *Neuroradiology*. 2009 Mar;51(3):169-74. Epub 2008 Dec 23
  23. Giesel FL, Mehndiratta A., Risse F., Zechmann CM, von Tengg-Kobligk H., Kauczor HU, **Politi M**, Griffiths PD, Wilkinson ID. Intra-individual comparison between gadopentetate dimeglumine and gadobutrol for MR perfusion in normal brain and intracranial tumors at 3 Tesla. *Acta Radiologica* 2009 Jun; 50(5):521-30
  24. Grunwald IQ, Bose A., Struffert T., Romeike B.F., **Politi M.**, Reith W., Haass A. Images in Neurology. Liposuction in Mind *Archives of Neurology* 2009 Jun;66(6):800-1

25. Papanagiotou P., Rohrer T., Grunwald IQ., **Politi M.**, Gortner L., Reith W. Vein of Galen Aneurysmal Malformation treated with Onyx. *Archives of Neurology* 2009 Jul;66 (7):906-7
26. Papanagiotou P, Rohrer T, Roth C, **Politi M**, Zimmer A, Reith W. Cranial birth trauma. *Radiologe*. 2009 Oct;49(10):913-7. German.
27. Grunwald IQ, Papanagiotou P, Reith W, Backens M, Supprian T, **Politi M**, Vedder V, Zercher K, Muscalla B, Haass A, Krick CM. Influence of carotid artery stenting on cognitive function. *Neuroradiology*. 2010 Jan;52(1):61-6.
28. Papanagiotou P, Roth C, Walter S, Behnke S, **Politi M**, Fassbender K, Haass A, **Reith W**. Treatment of acute cerebral artery occlusion with a fully recoverable intracranial stent: a new technique. *Circulation*. 2010 Jun 15;121(23):2605-6.
29. Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, Walter S, Haass A, Becker C, Fassbender K, **Politi M**, Körner H, Romann MS, Reith W. Stent-assisted mechanical recanalization for treatment of acute intracerebral artery occlusions. *Stroke*. 2010 Nov;41(11):2559-67. Epub 2010 Oct 14.
30. Papanagiotou P, Roth C, Walter S, Behnke S, Grunwald IQ, Viera J, **Politi M**, Körner H, Kostopoulos P, Haass A, Fassbender K, Reith W. Carotid artery stenting in acute stroke  
*J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 29;58(23):2363-9.

## Poster

1. Grunwald IQ, Papanagiotou P, Roth C, Gül G, Struffert T, Dorenbeck U, Politi M, Reith W. 6- months angiographic follow-up of endovascularly treated intracranial aneurysms 29<sup>th</sup> Congress of the European Society of Neuroradiology, Aachen, Germany, September 2004
2. Papanagiotou P, Perkins S, Grunwald IQ, Politi M, Seyfert UT, Reith W. In vitro hemocompatibility testing of intravascular stents and coils.
3. Struffert T, Grunwald I, Papanagiotou P, Politi M, Romaine B, Roth C, Reith W. Onyx to embolize aneurysms: histologic and radiological findings in an experimental aneurysm model. Symposium Neuroradiologicum XVIII, Adelaide, Australia, March 2006
4. Struffert T, Grunwald I, Papanagiotou P, Politi M, Roth C, Reith W. Reperfusion trauma after carotid stenting: detection of minimal variants with MRI Symposium Neuroradiologicum XVIII, Adelaide, Australia, March 2006

5. FLGiesel, MD, Heidelberg, GERMANY; C Blesch; S Ley, MD; M. Politi, MD; H von Tengg Kobligk, MD; I D Wilkinson, PhD; W. Reith, MD; M Essig, MD Endarterectomy of carotid stenosis: Alterations in brain perfusion and cognition monitored using Magnetic Resonance Imaging ECR 2007
6. F L Giesel, MD, Heidelberg, GERMANY; M Stroick; M Griebe; C von der Lieth; M. Politi, B Misselwitz; M Fatar; et al. Stem cell labeling with Gadofluorine M for a T1 signal positive cell tracking at 1.5T in absence of an uptake-mediating agent ECR2007
7. F L Giesel, MD, Heidelberg, GERMANY; P Thomann; H K Hahn, PhD; M. Politi; M Weber, MD; M. Essig, MD Comparison of Manual Direct and Semi-automated Indirect measurement of Hippocampal Volume Using MRI in Patients with MCI and AD ECR2007
8. Papanagiotou P, Roth C, Krick C, Politi M, Kraus C, Reith W. Can statin therapy reduce the risk of stroke after CAS? 6<sup>th</sup> World stroke congress, Vienna, September 2008

### **Freie Mitteilungen**

1. Kremeti D, Tsopa P, Politi M, Gelalis G, Malizos K. Pathogenese der Spinalkanalstenose. 15. Orthopädisches Seminar von Nord-West Griechenland, Ioannina Griechenland, Oktober 1998
2. Grunwald IQ, Papanagiotou P, Roth C, Struffert T, Politi M, Reith W. Rekanalisation nach endovaskulärer Behandlung inzidenteller Aneurysmen 86. Deutscher Röntgenkongress, Mai 2005
3. Papanagiotou P, Grunwald IQ, Roth C, Struffert T, Gül G, Politi M, Reith W. Häufigkeit der Rekanalisation bei der endovaskulären Behandlung intracranieller Aneurysmen 86. Deutscher Röntgenkongress, Mai 2005
4. Grunwald I., Papanagiotou P., Struffert T., Roth C., Gül G., Krick C., Politi M., Reith W. Recanalization after endovascular treatment of intracerebral aneurysms 56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, Sraßburg, Mai 2005
5. Grunwald I. Q, Papanagiotou P, Struffert T, Roth C, Dorenbeck U, Krick C, Politi M, Reith W. Ischemic events after endovascular treatment of unruptured aneurysms 56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, Sraßburg, Mai 2005

6. Papanagiotou P, Grunwald IQ, Roth C, Struffert T, Gül G, Politi M, Reith W. Recanalization after endovascular treatment of intracranial Aneurysms . American Society of Neuroradiology, 43rd Annual Meeting, Toronto, May 2005
7. Struffert T, Grunwald I, Voss J, Roth C, Papanagiotou P, Politi M, Reith W. Reperfusionstrauma nach Karotis Stent: Charakterisierung von vier Kasuistiken 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie, Dresden, September 2005
8. Struffert T, Romeike B, Grunwald I, Roth C, Papanagiotou P, Politi M, Reith W. Proximale Protektion bei Karotis Stents mit dem Parodi System: histopathologische Aufarbeitung des Filters 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie, Dresden, September 2005
9. Grunwald IQ, Papanagiotou P, Struffert T, Dorenbeck U, Gül G, Krick C, Politi M, Reith W. Recanalization after treatment of unruptured aneurysms 8th Congress of the World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, Venezia, October 2005
10. Struffert T, Grunwald I, Roth C, Papanagiotou P, Politi M, Reith, W. Anwendung des Parodi Anti Embolie System (PAES) beim Karotis Stent: technische und klinische Ergebnisse 87. Deutscher Röntgenkongress, Berlin, Mai 2006
11. Struffert T, Grunwald I, Roth C, Papanagiotou P, Politi M, Krick C, Reith, W. Anwendung des Parodi Anti Emboli Systems (PAES) beim Karotis Stent: Weniger DWI Läsionen? Weniger neurologische Komplikationen 87. Deutscher Röntgenkongress, Berlin, Mai 2006
12. Struffert T, Grunwald I, Roth C, Papanagiotou P, Politi M, Krick C, Reith, W. Anwendung des Parodi Anti Emboli Systems (PAES) beim Karotis Stent: Technische und klinische Ergebnisse Neurowoche 2006, Mannheim, September 2006
13. F.L. Giesel<sup>1</sup>, M. Stroick<sup>2</sup>, M. Griebel<sup>2</sup>, C. van der Lieth<sup>1</sup>, M. Politi<sup>3</sup>, M. Hennerici<sup>2</sup>, M. Fatar<sup>2</sup>, H.-U. Kauczor<sup>1</sup>, M. Essig<sup>1</sup>; <sup>1</sup>Heidelberg/DE, <sup>2</sup>Mannheim/DE, <sup>3</sup>Homburg/DE Stem cell labeling with gadofluorine M for a T1 signal positive cell tracking at 1.5T in absence of an uptake-mediating agent ECR, Mar 11 2007

14. Politi M., Papanagiotou P., Grunwald I., Reith W. (Homburg) 20-jähriger Junge mit Polydipsie, DGNR 2008
15. I.Q. Grunwald, M. Politi, P. Papanagiotou, W. Reith, M. Essig Reperfusion syndrome after carotid stent angioplasty ECR 2009
16. Papanagiotou P, Roth C, Krick C, Politi M, Kraus C, Reith W. Can statin therapy reduce the risk of stroke after CAS? European society of Neuroradiology, Athens, September 2009
17. P. Papanagiotou, C. Roth, S. Walter, A. Haass, M. Politi, K. Faßbender, W. Reith Carotid artery stenting in acute stroke, Neurowoche, Mannheim, September 2010
18. M.Politi, C. Krick, P. Papanagiotou, B. Kässmann-Kellner, W. Reith. Neuro-funktional consequences of achromatism as revealed by fMRI regarding colors and contrasts, DGNR 2011

**Buch Übersetzung** (von English aus Griechisch)

**Lecture Notes on Respiratory Medicine**

By S.J. Bourke – R.A.L. Brewis

Publiziert durch Blackwell Science Limited, Oxford

Verantwortliche der Griechischen Version: K. Gourgoulialis, D. Bouros



## **Danksagung**

Die vorliegende Dissertation wäre nicht zustande gekommen, wenn ich nicht Unterstützung und Hilfe gehabt hätte.

Mein erster Dank gilt allen Patienten, die aus verschiedenen Orten Deutschlands nach Homburg gekommen sind und durch ihre Teilnahme an der Studie diese Arbeit möglich gemacht haben.

Herrn Professor Dr. Wolfgang Reith danke ich für die Überlassung meiner thematischen Fragestellung, sowie für die freundliche Unterstützung und Betreuung der Arbeit.

Ganz besonders möchte ich Frau Professor Dr. Barbara Käsmann-Kellner danken für die gemeinsame Planung der Studie, die Betreuung der Studie und die Vermittlung der Patienten.

Ein großes Dankschön an Herrn Dipl.-Biol. Dr. Christoph Krick für die freundliche Unterstützung, die wertvolle Betreuung der Arbeit und seine stetige Hilfsbereitschaft.

Ein großer Dank auch an den Kontrollprobanden die in der Studie teilgenommen haben.

## Lebenslauf

|                            |   |
|----------------------------|---|
| <b>Vor-Nachname</b>        | Maria Politi  |
| <b>Geburtstag</b>          | 28 August 1976  |
| <b>Geburtsort</b>          | Volos, Griechenland   |
| <b>Staatsangehörigkeit</b> | griechisch  |
| <b>Wohnanschrift</b>       | Wacholderweg 13, 66424 Homburg                              |
| <b>Tel</b>                 | 06841-9935877, 0176 66655020                                |
| <b>e-mail</b>              | mariapoliti@hotmail.com                                     |
| <b>Familienstand</b>       | verheiratet,<br><br>Kinder: Nikolaos und Irini Papanagiotou |

### Ausbildung:

Abitur vom Griechischen Lyzeum in Volos in Juni 1994

Oktober 1994- März 2001

Studium der Medizin an der Universität von Thessalien

Juni 2010

Anerkennung als „Ärztin für Radiologie“

### Berufstätigkeit:

Mai 2001 - August 2002:

Assistenzärztin im Dienst am Land

Allgemeines Krankenhaus von Larissa

April 2004 - August 2005

Assistenzärztin der Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie,

Direktor Prof. Reith, Universitätsklinikum des Saarlands

September 2005-April 2006

Assistenzärztin in der Abteilung Radiologie, Direktor Prof Kauczor,

Deutsches Krebsforschungszentrum

Mai 2006 - Februar 2008

Assistenzärztin der Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie,

Direktor Prof. Reith, Universitätsklinikum des Saarlands

März 2008 - Januar 2009

Elternzeit

Februar 2009 - August 2010

Assistenzärztin der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie,  
Direktor Prof. Bücken, Universitätsklinikum des Saarlands

September 2010 –September 2011

Elternzeit

Oktober 2011- September 2012

Fachärztin der Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie,  
Direktor Prof. Reith, Universitätsklinikum des Saarlands